

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局(43)国際公開日  
2002年2月21日 (21.02.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/14265 A1(51)国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 275/28, 323/44, C07D 209/14, 213/64, 231/12, 295/12, 317/58, 401/06, A61K 31/17, 31/216, 31/235, 31/275, 31/36, 31/4045, 31/415, 31/44, 31/4439, 31/5375, A61P 9/10, 11/00, 11/06, 17/02, 17/06, 25/28, 31/04, 31/12, 37/06, 37/08

勝彦 (ITOH, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒336-0035 埼玉県さいたま市松本2丁目6番17号 Saitama (JP).

(74)代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP01/06902

(22)国際出願日: 2001年8月10日 (10.08.2001)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30)優先権データ:  
特願2000-243290 2000年8月10日 (10.08.2000) JP

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): ウエルファイド株式会社 (WELFIDE CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).

添付公開書類:  
国際調査報告書

(72)発明者: および

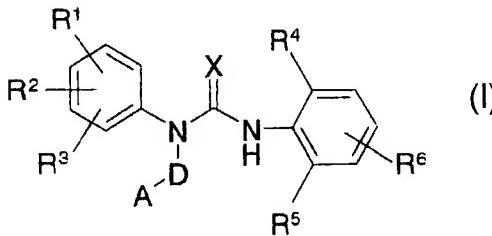
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 石淵正剛 (ISHIBUCHI, Seigo) [JP/JP], 住近 浩 (SUMICHIIKA, Hiroshi) [JP/JP], 中 洋一 (NAKA, Yoichi) [JP/JP]; 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 ウエルファイド株式会社 創薬研究所内 Osaka (JP). 伊藤

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: NOVEL 3-SUBSTITUTED UREA DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54)発明の名称: 新規3置換尿素誘導体およびその医薬としての用途

WO 02/14265 A1



by the activation of leucocytes caused by ischemia, trauma, burn, surgical invasion, etc. (for example, pneumonia, nephritis, hepatitis and pancreatitis). Moreover, these compounds are useful as remedies and preventives for bacterial and viral infections mediated by C5a receptor.

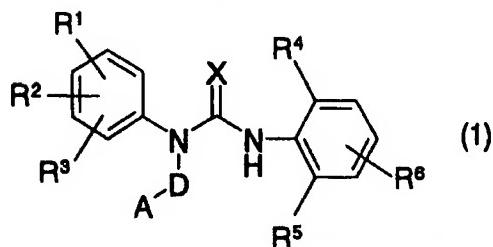
(57)Abstract: Urea derivatives represented by the following general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof: (I) wherein each symbol is as defined in the description. Because of having a C5a receptor antagonism, these compounds are useful as remedies and preventives for diseases or syndromes induced by C5a [for example, autoimmune diseases such as rheumatism and systemic lupus erythematosus, allergic diseases such as sepsis, adult respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and asthma, atherosclerosis, cardiac infarction, brain infarction, psoriasis, Alzheimer's disease and serious organ injuries

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式(1)



[式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。]で表される尿素誘導体またはその製薬上許容される塩とその医薬用途に関する。本発明の化合物は、C5a受容体拮抗作用を有し、C5aが引き起こす炎症に起因する疾患あるいは症候群[例えば、リウマチや全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病および虚血や外傷、火傷、外科侵襲等に起因する白血球活性化による重要臓器損傷症(例えば、肺炎、腎炎、肝炎、脾炎など)]の治療・予防剤として有用である。さらに、C5a受容体を介して侵入する細菌やウイルスによる感染症の治療・予防剤として有用である。

## 明細書

## 新規 3 置換尿素誘導体およびその医薬としての用途

## 技術分野

本発明は C 5 a 受容体拮抗作用を示し、リウマチや全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、外科侵襲等に起因する白血球活性化による重要臓器損傷症（例えば肺炎、腎炎、肝炎、膵炎等）の予防・治療に有用な尿素誘導体またはその製薬上許容される塩とその医薬用途に関する。

10

## 背景技術

補体系が活性化されると、補体系タンパク質が酵素分解され、種々の生理活性を有する断片が産生される。その一つである補体成分 C 5 a は 74 アミノ酸から構成される分子量約 11,000 の糖タンパクであり、強力な炎症惹起作用を有している。C 5 a は平滑筋収縮、血管透過性亢進、白血球遊走、白血球の脱顆粒、活性酸素種产生、抗体产生の増強、およびサイトカインや TNF (tumor necrosis factor)、ロイコトリエンの产生等の誘導等、多岐にわたる作用を有しており、リウマチや全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病および虚血や外傷、火傷、外科侵襲等に起因する白血球活性化による重要臓器損傷症（例えば肺炎、腎炎、肝炎、膵炎等）等の疾患の原因物質と言われている [Ann. Rev. Immunol., 第 12 卷, 775-808 頁 (1994 年), Immunopharmacology, 第 38 卷, 3-15 頁 (1997 年), Curr. Pharm. Des., 第 5 卷, 737-755 頁 (1999 年) および Drugs, 第 2 卷, 686-693 頁 (1999 年)]。

従って、C 5 a 受容体拮抗作用を有する非ペプチド性の低分子化合物は、非ステロイド型の新規な抗炎症薬として期待できる。また、C 5 a 受容体を介して侵

入する細菌やウイルスによる感染症の予防および治療薬としても期待できる。

C5a拮抗剤について、たとえば以下のような特許出願が公開されている。特開平10-182648号公報には、C5a拮抗作用を有するTAN-2474関連化合物が開示されている。また、WO94/07815号明細書には、C5  
5 a受容体拮抗作用を有するペプチド誘導体が開示され、WO99/00406号明細書には、C5a受容体拮抗作用を有する環状ペプチド誘導体が開示されている。

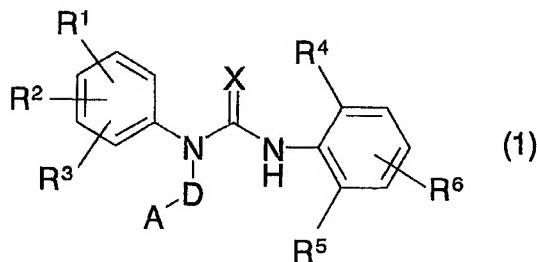
しかしながら現在までのところ、C5aの作用を阻害することにより、C5a  
が引き起こす炎症に起因する疾患または症候群を予防または治療する薬剤は開発  
10 されていない。

#### 発明の開示

本発明者らは上記の事情に鑑み、C5a受容体拮抗作用を示す非ペプチド化合物を見出す目的で鋭意研究を重ねた。その結果、本発明に係る尿素誘導体が、C  
5 a受容体拮抗作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

15 すなわち、本発明は以下の通りである。

##### (1) 一般式 (1)



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいアルケニル、置換基を有してもよいアルキニル、ヒドロキシ、置換基を有してもよいアルコキシ、メルカプト、置換基を有してもよいアルキルチオ、  
20 ハロゲン、ニトロ、ニトリル、アミノ、アルキルアミノ、環状アミノ、アルキルスルホニル、カルバモイル、アシリルアミノ、スルファモイル、アシル、カルボキ

シ、アルコキシカルボニル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールを示し、

Dは結合または置換基を有してもよいアルキレンを示し、

Aは置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置

5 换基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールを示し、

$R^4$ 、 $R^5$ は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアルコキシ、ヒドロキシ、またはハロゲンを示し、

$R^6$ は水素、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアルコキシ、

10 ヒドロキシ、またはハロゲンを示し、

Xは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。

(2) 一般式(1)のDが置換基を有してもよいアルキレンを示し、Aが置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールである、前記(1)に記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。

(3) 一般式(1)の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ が同一または異なっていてもよく、それぞれ水素または炭素数2から4のアルキルである、前記(1)または(2)のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。

(4) 一般式(1)の $R^4$ 、 $R^5$ が同一または異なっていてもよく、それぞれアルキル、アルコキシ、またはハロゲンである、前記(1)から(3)のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。

(5) 尿素誘導体が、

$N$ -ベンジル- $N'$ -[(2,6-ジメチルフェニル)- $N$ -(4-オクチルフェニル)ウレア、

25  $N'$ -[(2,6-ジイソプロピルフェニル)- $N$ -[(4-メトキシフェニル)メチル]- $N$ -(4-オクチルフェニル)ウレア、

$N'$ -[(2,6-ジイソプロピルフェニル)- $N$ -[(4-ジメチルアミノフェ

ニル) メチル] - N - (4-オクチルフェニル) ウレア、  
 N - (4-ブチルフェニル) - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N  
 - [(4-ジメチルアミノフェニル) メチル] ウレア、  
 N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [(4-ジメチルアミノフェ  
 5 ニル) メチル] - N - (4-メトキシフェニル) ウレア、  
 N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [(4-ジメチルアミノフェ  
 ニル) メチル] - N - (4-エチルフェニル) ウレア、  
 N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [(4-ジメチルアミノフェ  
 ニル) メチル] - N - (4-プロピルフェニル) ウレア、  
 10 N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [(4-ジメチルアミノフェ  
 ニル) メチル] - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、  
 N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [(4-ジメチルアミノフェ  
 ニル) メチル] - N - (4-エトキシフェニル) ウレア、  
 N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル  
 15 ) - N - [(4-イソプロピルフェニル) メチル] ウレア、  
 N-ブチル-N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロ  
 ピルフェニル) ウレア、  
 N - (3, 4-ジクロロフェニルメチル) - N' - (2, 6-ジイソプロピルフ  
 エニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、  
 20 N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [(2, 4-ジメトキシフェ  
 ニル) メチル] - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、  
 N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [(4-ジメチルアミノフェ  
 ニル) メチル] - N - (2, 4-ジメチルフェニル) ウレア、  
 N - (ベンゾ [d] 1, 3-ジオキソレン-5-イルメチル) - N' - (2, 6  
 25 -ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、  
 N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [(2, 4-ジメチルフェニ  
 ル) メチル] - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、

- N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [ (4-フルオロフェニル) メチル] - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、  
N - [ (4-クロロフェニル) メチル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、  
5 N - [ (4-ブロモフェニル) メチル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、  
N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) - N - [ (4-トリフルオロメチルフェニル) メチル] ウレア、  
N - [ (2, 4-ジクロロフェニル) メチル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル)  
10 - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、  
N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [ (4-ヒドロキシフェニル) メチル] - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア、  
N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) - N - [ (4-メチルチオフェニル) メチル] ウレア、  
15 から選ばれる化合物である、前記(1)から(4)のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。  
さらに本発明は以下の医薬組成物に関する。  
(6) 前記(1)から(5)のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩と製薬上許容される添加剤とを含有する医薬組成物。  
20 (7) 前記(1)から(5)のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩を有効成分とするC5aが関与する疾患の予防・治療薬。  
(8) C5aが関与する疾患が、自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癥、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症である、  
25 前記(7)に記載の予防・治療薬。  
(9) 前記(1)から(5)のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩を有効成分とするC5a受容体拮抗剤。

(10) C5a受容体を介して侵入する細菌やウイルスによる感染症の予防・治療薬である、前記(9)に記載のC5a受容体拮抗剤。

(11) 自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤と併用して使用することを特徴とする、前記(9)に記載のC5a受容体拮抗剤。

(12) 前記(1)から(5)のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩を有効成分とする、自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤との併用剤。

#### 発明の詳細な説明

本発明の化合物の特徴は、N-置換フェニル-N'-置換フェニルウレアの1位の窒素原子上に置換基を有することである。この化学的特徴によってC5a受容体拮抗作用が獲得される。なお、本明細書において使用するいくつかの用語について次のように定義する。

「C5a受容体拮抗薬」もしくは「C5a受容体拮抗剤」とはC5a受容体と「C5a受容体と結合する物質」との結合を阻害する物質である。

「C5a受容体と結合する物質」とはC5aやC5aの分解物（例えばC5aのカルボキシ末端のアルギニンが欠損したC5a<sub>desArg</sub>）、さらには既知もしくは未知のC5a受容体に親和性を有する物質である。

「C5a受容体拮抗作用」とは「C5a受容体に結合する物質」がC5a受容体を発現した細胞にC5a受容体を介して結合して、何らかの生理的変化（例えば、細胞内Ca<sup>2+</sup>の増加等）を生じさせる反応を阻害する作用である。

25 R<sup>1</sup>～R<sup>6</sup>、Aにおけるアルキルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルペンチル、ヘキシリ、2-エチルブチル、ヘ

プチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～18のアルキルなどが挙げられる。

R<sup>1</sup>～R<sup>6</sup>におけるアルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、5 ペンチルオキシ、3-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシリオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ヘキサデシルオキシ、オクタデシルオキシなどの直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～18のアルコキシなどが挙げられる。

R<sup>1</sup>～R<sup>6</sup>におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

10 R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>、Aにおけるシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリなどの炭素数3～7のシクロアルキルなどが挙げられる。

R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>、Aにおけるアリールとしては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリルなどの炭素数6～14のアリールが挙げられる。アリールは、置換基で1または2以上置換されていてもよく、置換位置は特に限定はない。置換基は環を形成してもよく、当該環はアリールと縮合されてもよい。置換基が環を構成する場合、当該環は窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を1または2以上含んでもよく、例えば、ベンゾ[d]1,3-ジオキソレン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル等が挙げられる。

R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>、Aにおけるヘテロアリールは、環を構成する原子の数が5～14であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を1または2以上含む。ヘテロアリールは、置換基で1または2以上置換されていてもよく、置換位置は特に限定はない。また、単環式であっても多環式であってもよい。ヘテロアリールは好ましくは、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チエニル、フリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニ

ル、フェナジニル、テトラゾリル、オキサジアゾリルなどである。

$R^1 \sim R^3$  におけるアルケニルとしては、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル、4-メチル-3-ペンテニル  
5 などの直鎖状または分岐鎖状の炭素数 2～8 のアルケニルなどが挙げられる。

$R^1 \sim R^3$  におけるアルキニルとしては、エチニル、プロパルギル、2-ブチニル、5-ペンチニルなどの炭素数 2～5 のアルキニルなどが挙げられる。

$R^1 \sim R^3$  におけるアルキルチオとしては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第 2 級ブチルチオ、  
10 第 3 級ブチルチオ、ベンチルチオ、3-メチルブチルチオ、ネオベンチルチオ、1-エチルベンチルチオ、ヘキシルチオ、2-エチルブチルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、デシルチオ、ヘキサデシルチオ、オクタデシルチオなどの直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1～18 のアルキルチオなどが挙げられる。

$R^1 \sim R^3$  におけるアルキルアミノとは、直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1～3 の低級アルキルでモノまたはジ置換された低級アルキルアミノを示し、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノなどが挙げられる。

$R^1 \sim R^3$  における環状アミノは、環を構成する原子の数が 3～8 個であり、環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を 1 ないし、2 以上含んでもよい。環状アミノとしては、アジリジル、ピロリジニル、ピペラジノ、ピペリジノ、ピペリジル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリニル、イミダゾリジニル、ヘプタメチレンイミノなどが挙げられる。

$R^1 \sim R^3$  におけるアルキルスルホニルとは、直鎖状または分岐鎖状の炭素数 1～3 の低級アルキルスルホニルを示し、メチルスルホニル、エチルスルホニル、  
25 プロピルスルホニルなどが挙げられる。

$R^1 \sim R^3$  におけるアシリルとしては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、オクタノイルなどの炭素

数2～8のアルカノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニルなどのシクロアルキルカルボニル（シクロアルキル部は前記シクロアルキルと同義である。）、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどのアリールカルボニル（アリール部は前記アリールと同義である。）、  
5 およびニコチノイル、テノイル、フロイルなどのヘテロアリールカルボニル（ヘテロアリール部は前記ヘテロアリールと同義である。）などが挙げられる。

$R^1 \sim R^3$  におけるアシルアミノにおいて、「アシル」は前記アシルと同義である。さらにアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもアシルアミノに含まれる。「アルキル」、「アリール」は前記と同義である。アシルアミ  
10 ノとしては、アセトアミド、ベンズアミド等が挙げられる。

$R^1 \sim R^3$  におけるアルコキシカルボニルとは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどのアルコキシ部が直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～4のアルコキシであるアルコキシカル  
15 ボニルなどが挙げられる。

Dにおけるアルキレンとしては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレンなどの炭素数1～10のアルキレンなどが挙げられる。

本発明において、ハロアルキルとは炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のハ  
20 ロアルキルであって、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

本発明において、ハロアルキルオキシとは炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のハロアルキルオキシであって、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ等が挙げられる。

25 本発明において、アリールアルキルにおける「アリール」は前記アリールと同義であり、「アルキル」は直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～3の低級アルキルである。アリールアルキルとしては、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェ

ニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-ナフチルメチル、2-(2-ナフチル)エチル、4-トリフルオロメチルベンジル等が挙げられる。

本発明において、ヘテロアリールアルキルにおける「ヘテロアリール」は前記  
5 ヘテロアリールと同義であり、「アルキル」は直鎖状または分岐鎖状の炭素数1  
~3の低級アルキルである。ヘテロアリールアルキルとしては、2-ピリジルメ  
チル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、3-チ  
エニルメチル、2-フリルメチル、3-フリルメチル、2-ピロリルメチル、3  
-ピロリルメチル、3-ピラゾリルメチル、4-ピラゾリルメチル、5-ピラゾ  
10 リルメチル、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル、5-イミダゾ  
リルメチル、2-オキサゾリルメチル、4-オキサゾリルメチル、5-オキサゾ  
リルメチル、2-チアゾリルメチル、4-チアゾリルメチル、5-チアゾリルメ  
チル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-  
ピリジル)エチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(3-チエニル)エチル、  
15 2-(2-チアゾリル)エチル、2-(4-チアゾリル)エチル、2-(5-チ  
アゾリル)エチル、(4-メチル-2-ピリジル)メチル等が挙げられる。

本発明において、アリールオキシにおける「アリール」は前記アリールと同義  
である。アリールオキシとしては、フェノキシ等が挙げられる。

本発明において、アリールアルキルオキシにおける「アリール」は前記アリー  
20 ルと同義であり、「アルキル」は直鎖状または分岐鎖状の炭素数1~3の低級ア  
ルキルである。アリールアルキルオキシとしては、ベンジルオキシ等が挙げられ  
る。

本発明においてアルキルカルバモイルとは、炭素数1~3の低級アルキルでモ  
ノまたはジ置換された低級アルキルカルバモイルを示し、例えば、メチルカルバ  
25 モイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等が挙げられる。

「置換基を有してもよい」における置換基としては、上述と同定義のアルキル、  
シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルケニル、アルキニル、

ヒドロキシ、アルコキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ニトリル、アミノ、アルキルアミノ、環状アミノ、アルキルスルホニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アシリアルアミノ、スルファモイル、アシリル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシなどが挙げられる。

一般式（1）の化合物の製薬上許容しうる塩としては、好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファー  
スルホン酸、アスコルビン酸などの有機酸との塩、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウムなど）、アルミニウムなどの金属との塩、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミンなどの有機塩基との塩が挙げられる。

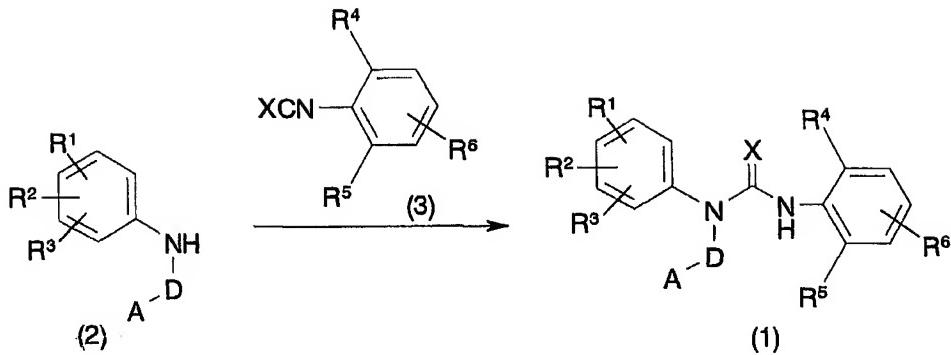
また、本発明において、一般式（1）の化合物またはその塩の溶媒和物（例えば水和物）、生体内において代謝されて一般式（1）の化合物に変換されるプロドラッグ、または一般式（1）の化合物の活性代謝物も含むものである。

更に、本発明の化合物において、光学的に純粋な対掌体、ジアステレオマーあるいはこれらの混合物のいずれの形態も包含する。

本発明の化合物は、以下の方法によって製造することができるが、その製造方法はこれらに限定されるものではない。

一般式（1）の化合物は、下記の方法1～3の経路によって合成することができる。

#### 方法1

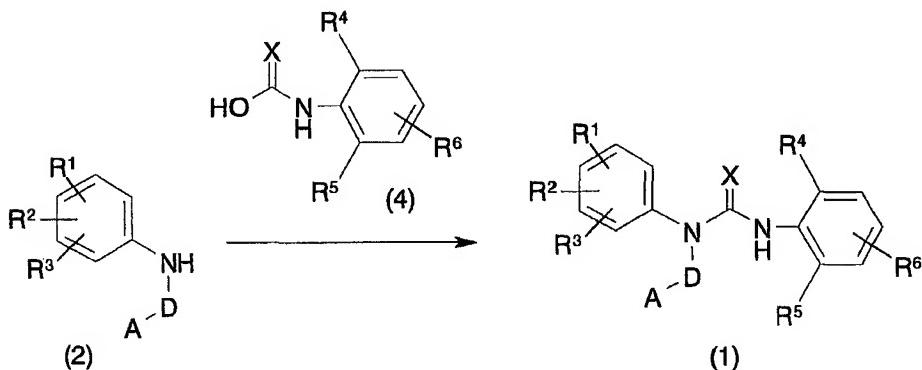


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、A、D、Xは前記と同義である。]

すなわち、一般式（1）の化合物は、一般式（2）のアニリン化合物と一般式（3）の化合物を無溶媒あるいは適切な溶媒中で反応させることにより製造することができる。

5 反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレンなどが挙げられる。反応温度は溶媒によって異なるが、通常0から140°Cであり、反応時間は反応温度によって異なるが、通常1時間から7時間である。

## 方法 2



10 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、A、D、Xは前記と同義である。]

すなわち、一般式（1）の化合物は、一般式（2）のアニリン化合物またはその塩と一般式（4）の化合物またはその反応性誘導体を無溶媒あるいは適切な溶媒中で反応させることで製造することができる。

化合物（2）またはその塩と化合物（4）の反応は、カルボジイミド類（N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミ

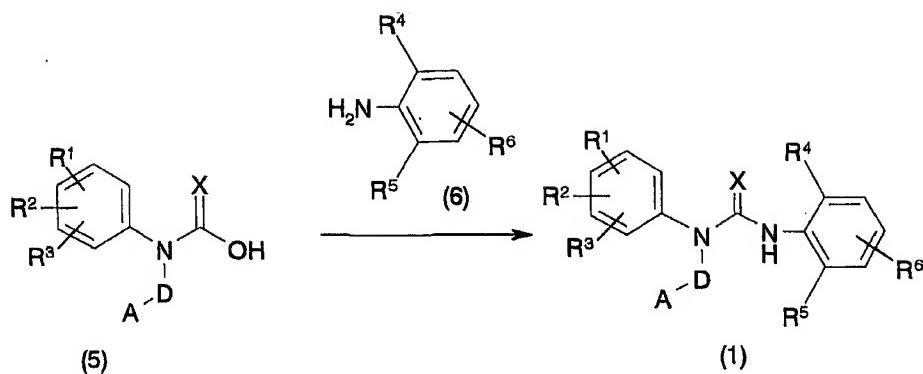
ノプロビル) -カルボジイミドなど)、ジフェニルホスホリルアジド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート(Bop試薬)、2-クロロ-N-メチルピリジニウムヨーダイド-トリブチルアミン系(向山法)などの  
5 縮合剤の存在下、無溶媒あるいは適切な溶媒中で、好ましくは-20°Cから80°Cにて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。

また、化合物(4)の反応性誘導体が酸ハライド(酸クロリドなど)あるいは酸無水物(対称酸無水物、低級アルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物など)の場合、その反応は通常、無溶媒あるいは適切な溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基の脱酸剤の存在下に、-20°Cから80°Cにて行われる。

さらに、反応性誘導体として、いわゆる活性エステル(4-ニトロフェニルエステル、4-クロロベンジルエステル、4-クロロフェニルエステル、コハク酸イミドエステル、ベンゾトリアゾールエステル、4-ジメチルスルホニウムフェニルエステルなど)を用いる場合、反応は通常、無溶媒あるいは適切な溶媒中で-20°Cから溶媒の還流温度にて行われる。

以上に述べた反応に用いられる溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエ斯特爾類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水およびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜  
25 選択することができる。

### 方法3



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、A、D、Xは前記と同義である。]

すなわち、一般式（1）の化合物は、一般式（5）の化合物またはその反応性誘導体と一般式（6）のアニリン化合物またはその塩を無溶媒あるいは適切な溶媒中で反応させることで製造することができる。

5 化合物（5）と化合物（6）またはその塩の反応は、カルボジイミド類（N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドなど）、ジフェニルホスホリルアジド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート(Bop試薬)、2-クロロ-1-N-メチルピリジニウムヨーダイド-トリプチルアミン系(向山法)などの縮合剤の存在下、無溶媒あるいは適切な溶媒中で、好ましくは-20°Cから80°Cにて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。

また、化合物（5）の反応性誘導体が酸ハライド（酸クロリドなど）あるいは酸無水物（対称酸無水物、低級アルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物など）の場合、その反応は通常、無溶媒あるいは適切な溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基の脱酸剤の存在下に、-20°Cから80°Cにて行われる。

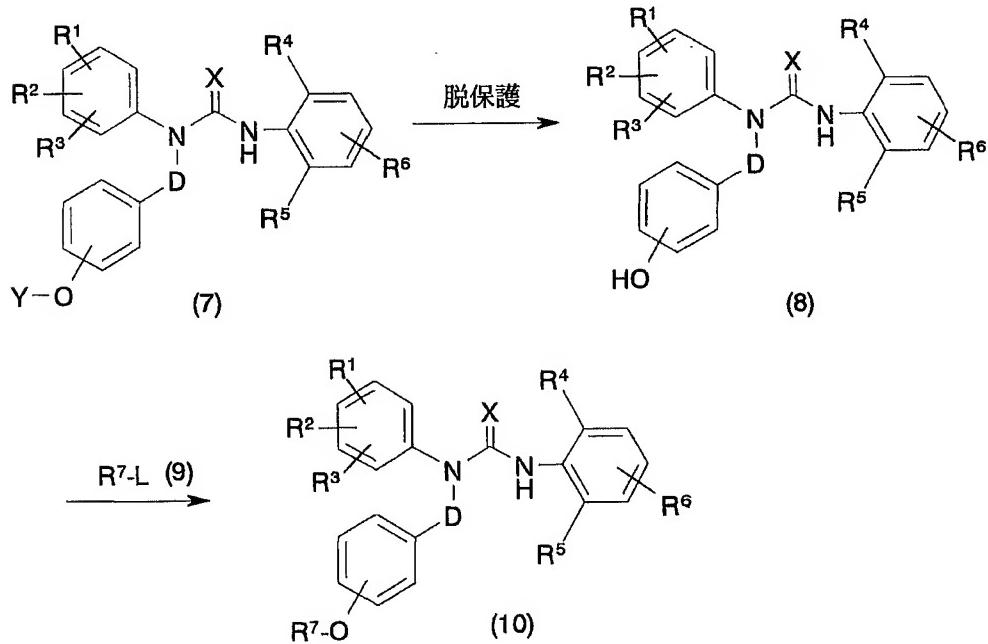
さらに、反応性誘導体として、いわゆる活性エステル（4-ニトロフェニルエステル、4-クロロベンジルエステル、4-クロロフェニルエステル、コハク酸イミドエステル、ベンゾトリアゾールエステル、4-ジメチルスルホニウムフェ

ニルエステルなど)を用いる場合、反応は通常、無溶媒あるいは適切な溶媒中で-20℃から溶媒の還流温度にて行われる。

以上に述べた反応に用いられる不活性溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水およびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。

## 方法 4

一般式(1)の化合物中、Aがアルコキシフェニルを表す化合物は、下記の経路によって合成することができる。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、D、Xは前記と同義であり、R<sup>7</sup>は置換基を有してもよいアルキルなどを示し、保護基Yはメチル、ベンジル、置換ベンジル、ベンジルオキシカルボニルなどを示し、Lは塩素、臭素、ヨウ素、メタ

ンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示す。]

すなわち一般式(7)に表されるウレア化合物を適切な溶媒中、保護基Yを脱保護させ一般式(8)のフェノール化合物とし、続いて一般式(9)の化合物を5 塩基の存在下で、適切な溶媒中、反応させることで一般式(10)の化合物を製造することができる。

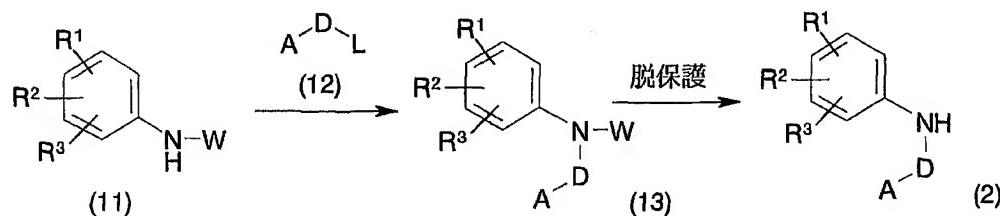
保護基の除去は、保護基の種類に応じて、常法に従って加水分解、酸処理、還元等の通常の方法で行うことができる。

化合物(8)と化合物(9)の反応は、無溶媒あるいは反応を阻害しない適當10 溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基の脱酸剤の存在下に、-20°Cから溶媒の還流温度にて行われる。

用いられる溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭15 化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、20 水およびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。

原料のアニリンは、下記の方法5~7によって合成することができる。

#### 方法5



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、D、Lは前記と同義であり、Wはアセチル、tert-ブロキシカルボニルなどを示す。]

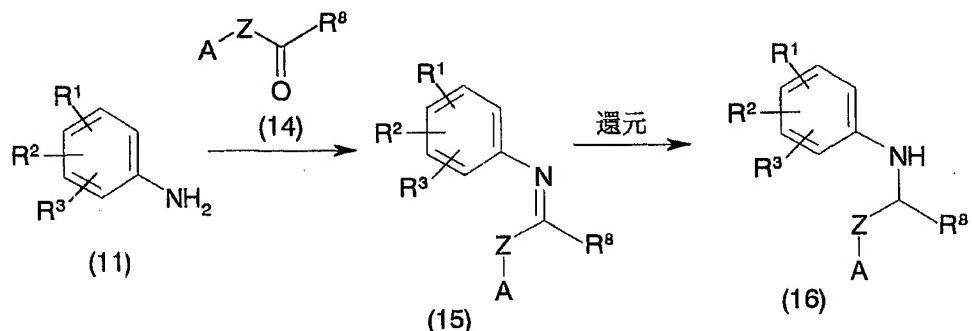
すなわち、一般式(11)の化合物と一般式(12)の化合物を塩基の存在下、適切な溶媒中で反応させ一般式(13)の化合物とし、続いて脱保護させることにより、一般式(2)のアニリン化合物を製造することができる。

本反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。用いられる塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどがあげられる。反応温度は溶媒によって異なるが、通常0から140°Cであり、反応時間は反応温度によって異なるが、通常1時間から24時間である。

また、本反応は保護基Wがない状態でも行うことができ、化合物(2)を得ることができる。

保護基の除去は、保護基の種類に応じて、常法に従って加水分解、酸処理等の通常の方法で行うことができる。

#### 方法6



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Aは前記と同義であり、Zは置換基を有してもよいアルキレンを示し、R<sup>8</sup>は水素、置換基を有してもよいアルキル、アリールまたはヘテロアリールなどを示す。]

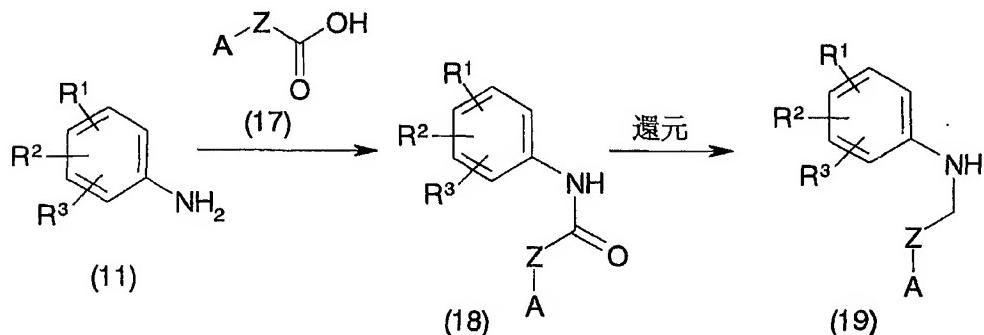
すなわち、一般式(11)の化合物と一般式(14)で表されるアルデヒドおよびケトンを無溶媒あるいは適切な溶媒中、脱水縮合させ一般式(15)の化合物とし、続いて適切な溶媒中で接触還元、または還元剤と反応させることにより、一般式(16)の化合物を製造することができる。

5 化合物(11)と化合物(14)の脱水縮合反応は、脱水剤存在下または生成する水をDean-Stark装置で反応系から除去することによって行なうことができる。

本反応に使用する脱水剤は通常の脱水剤を用いることができる。脱水剤としては硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブスなどがあげられる。反応に用いられる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレンなどがあげられる。反応温度は溶媒によって異なるが、通常室温から溶媒の還流温度であり、反応時間は反応温度によって異なるが、通常1時間から24時間である。

還元反応に使用する還元剤は水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、ギ酸、ギ酸ナトリウムなどがあげられる。還元反応に使用する溶媒は、水、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸などがあげられ、またはこれらの混合溶媒でも良い。反応温度は溶媒によって異なるが、通常0から80°Cであり、反応時間は反応温度によって異なるが、通常1時間から24時間である。

## 20 方法7



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、Zは前記と同義である。]

すなわち、一般式(11)の化合物またはその塩と一般式(17)で表される

カルボン酸またはその反応性誘導体を無溶媒あるいは適切な溶媒中で反応させることにより、一般式（18）のアミド化合物とし、続いて適切な溶媒中で還元剤と反応させることにより、一般式（19）の化合物を製造することができる。

たとえば、化合物（11）またはその塩と化合物（17）の反応は、カルボジイミド類（N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)-カルボジイミドなど）、ジフェニルホスホリルアジド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-ベンゾトリアゾリルオキシリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート（Bop試薬）、2-クロロ-N-メチルピリジニウムヨーダイドートリブチルアミン系（向山法）などの縮合剤の存在下、不活性溶媒中あるいは無溶媒で、好ましくは-20°Cから80°Cにて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。

また、化合物（17）の反応性誘導体が酸ハライド（酸クロリド、酸プロミドなど）あるいは酸無水物（対称酸無水物、低級アルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物など）の場合、その反応は通常、無溶媒あるいは適切な溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基の脱酸剤の存在下に、-20°Cから80°Cにて行われる。

さらに、反応性誘導体として、いわゆる活性エステル（4-ニトロフェニルエステル、4-クロロベンジルエステル、4-クロロフェニルエステル、コハク酸イミドエステル、ベンゾトリアゾールエステル、4-ジメチルスルホニウムフェニルエステルなど）を用いる場合、反応は通常、無溶媒あるいは適切な溶媒中で-20°Cから溶媒の還流温度にて行われる。

以上に述べたアミド化反応に用いられる溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、

メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水またはこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。

- 5 還元反応に使用する還元剤は水素化リチウムアルミニウム、ボランなどがあげられる。還元反応に用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサンなどがあげられ、またはこれらの混合溶媒でも良い。反応温度は溶媒によって異なるが、通常0°Cから溶媒の還流温度であり、反応時間は反応温度によって異なるが、通常1時間から24時間である。
- 10 本発明の、一般式(1)の化合物の一部は、必要に応じて適切な溶媒(メタノール、エタノールなど)中酸又は塩基と処理することによって任意の塩とすることができる。例えば、無機酸付加塩(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩)、有機酸付加塩(例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、安息香酸、乳酸、サリチル酸、没食子酸、ピクリン酸、炭酸、アスコルビン酸、リンゴ酸等との塩)等が挙げられる。さらに、結晶化のためにシュウ酸を用いて塩とすることもできる。
- 15 同様にして一般式(1)の化合物は、例えば、アルカリ金属塩(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩)、アルミニウム塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩(例えば、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン等との塩)、アミノ酸との塩(例えばアラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、リジン、アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩)とすることもできる。
- 20 また、一般式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩は、多形(polymerism)を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として
- 25

存在することができ、さらに、溶媒和物（例えば、ケトン溶媒和物、水和物等）として存在することができる。従って、本発明は、上記のようないかなる多形体、溶媒和物、およびそれらの任意の混合物等を包含するものである。

本発明の化合物、その製薬上許容しうる塩、またはその溶媒和物は、C5a受容体拮抗作用を示し、C5aが引き起こす炎症に起因する疾患あるいは症候群〔例えば、リウマチや全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、外科侵襲等に起因する白血球活性化による重要臓器損傷症（例えば、肺炎、腎炎、肝炎、10 脾炎など）〕の予防・治療薬として有用である。さらに、C5a受容体を介して侵入する細菌やウイルスによる感染症の予防・治療薬として有用である。

一般式（1）で示される本発明の化合物を前記の予防・治療に使用する場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。患者への投与量は、年令、体重、性別、一般的健康状態、治療効果、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、治療を行なっている病気の程度等により異なる。通常、成人一人あたり、一回につき0.1mgから500mgの範囲で、一日一回から数回経口投与するか、または成人一人あたり、一回につき0.01mgから200mgの範囲で、一日一回から数回非経口投与（好ましくは静脈内投与）することが望ましい。

前述したように、投与量は種々の条件により変動し得るので、上記投与量よりも少ない量で十分な場合、また上記範囲を越えた投与が必要な場合もある。

本発明の化合物、その製薬上許容しうる塩またはその溶媒和物は、経口的に、非経口的に、吸入法、直腸投入あるいは局所投与によって使用することができ、医薬組成物あるいは製剤（例えば、粉末、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤等）として使用することができ、それらは少なくとも一つの本発明化合物を単独で、あるいは、医薬として許容される担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤および／まる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤および／まる

たは溶解補助剤など)と混合して用いることができる。

医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、あるいは点滴法などを含むものである。注射用組成物、例えば無菌注射用懸濁物あるいは油

- 5 性懸濁物は、適当な分散化剤、湿化剤および懸濁化剤を用いて、当該分野で知られた方法で調製することができる。

経口投与のための固体組成物としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。上記固体組成物において、1またはそれ以上の活性化合物は、少なくとも1の添加物、例えばショ糖、ラクトース、マンニトール、マルチトル、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、デキストラン、でんぶん類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビヤゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成、半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。

- 10 また、上記の組成物は、さらなる添加物を含むことができ、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、纖維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤、結合剤、増粘剤、甘味付加剤、フレーバー付加剤、パーキューム剤等を含有していてもよい。

錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルを含んでいてもよい。

- 20 25 経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される溶液剤、乳濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤(精製水、エタノール)を含んでいてもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸

濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

その他の経口投与組成物としては、1またはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が挙げられる。

非経口投与のための注射用組成物は、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁

5 剤、乳濁剤を含んでいてもよい。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射用蒸留水および生理食塩水が挙げられる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート80等が挙げられる。上記組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース等）、溶解補助剤（例えば、10 アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸等）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは、例えばバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または紫外線等の照射によって無菌化される。

また注射用組成物は、無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品を使用前に無菌化水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

15 その他の非経口投与組成物としては、1またはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用溶液、軟膏、塗布剤、坐剤等が含まれる。

直腸投与用の坐剤は、その薬物と適切な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体の物性で、直腸内で溶解することで薬物を放出する性質の物質と混合して20 製造することができる。

また、本発明の一般式（1）により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩は、自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤と併用することにより優れた治療上の効果を期待することができる。ここで、「併用」とは、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩と自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、

心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤との併用組成物、および自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤の作用増強剤としての使用を意味し、2以上活性成分化合物を混合し、または混合せずに、同時に用いる場合あるいは時間差を設けて用いる場合の両方を含み、組み合わせての使用および併用を含むものである。上記一般式（1）により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩および自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤と併用することを特徴とする本発明の医薬は、一般式（1）により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩と、自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤と組み合わせている限り、その使用形態は特に限定されない。例えば、（A）一般式（1）により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩、および（B）自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤とそれを通常投与されるような製剤として配していくてもよいし、それらをあらかじめ合わせた組成物であってもよい。本発明の併用医薬としては、例えば、一般式（1）により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩と自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤と公知の製剤学的製造法に準じ、所望により薬学的に許容され得る希釈剤、賦形剤などを用い、混合して一剤とするか、それぞれを別途、所望により薬学的

に許容され得る希釈剤、賦形剤などを用い各製剤とするか、またはそれを別途製剤化したものを一つの容器に梱包した組み合わせ製剤（セット、キット、パック）としてもよい。例えば、本発明の併用医薬は、一般式（1）により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩を含有する製剤と、自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤の同一または別々の製剤が梱包された組み合せ製剤、または一般式（1）により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩と、自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤とを含有する組成物として用いることができる。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を併用組成物として用いる場合、その組成割合は任意の割合であるが、併用して配合する各種薬剤の種類や力価等の要因に応じて本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩の配合量を決定することができる。また、併用医薬として用いる場合、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩、ならびに併用する薬剤の投与量は、各々通常用いられる範囲内で適宜決定されるが、相乗効果を期待して、各々の薬剤を単独に使用する場合の投与量に比べて各々少ない投与量で投与することが好ましい。

自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤としては、抗リウマチ剤（金剤、ペニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット、アクタリット、サラゾスルファピリジン等）、免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロフオスファミド、メトトレキセート、ブレキナールナトリウム、デオキシスパーガリン、ミヅリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスボリン、ラバマイシン、タクロリムス水和物、レフルノマイド、OKT-3、抗TNF- $\alpha$ 抗体、

抗IL (インターロイキン) - 6 抗体およびFTY720 (EP627406-B1) 等)、ステロイド剤 (プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン等) または非ステロイド性抗炎症薬 (アスピリン、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、アンフェナックナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ナプロキセン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム等)、  
 抗菌剤 (ゲンタマイシン、トブラマイシン、セフオタキシム、セフタジジム、バ  
 ンコマイシン、エリスロマイシン、イミペネム、メトロニダゾール等)、脳循環  
 代謝改善薬 (メクロフェノキサート、イデベノン、インデロキサジン、ニセルゴ  
 リン、プロペントフィリン、チトクロームC、シチコリン、イフェンプロジル、  
 ベンシクラン、シネパジド、オザグレル、ニゾフェノン、イブジラスト、ペント  
 キシフィリン、プロペントフィリン、ピンポセチン、プロビンカミン、ジヒドロ  
 エルゴトキシン、モキシシリト、ジラゼプ、ニカルジピン、シンナリジン、フル  
 ナリジン、ニルバジピン等)、抗血小板凝集阻害薬 (チクロピジン、アスピリン、  
 ベラプロスト、ジピリダモール、シロスタゾール、オザグレル、サルボグレラ  
 ト等)、抗凝血薬 (ヘパリン、ワルファリン等)、血栓溶解薬 (ウロキナーゼ、  
 組織プラスミノーゲン活性化因子等)、抗アレルギー薬 (クロモグリク酸、プラ  
 ンルカスト、オザグレル、セラトロダスト、トラニラスト、アンレキサノクス、  
 レピリナスト、タザノラスト、ペミロラスト、イブジラスト、スプラタスト、ケ  
 トチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、メキタジン、エピ  
 ナスチン、アステミゾール、ラマトロバン、ザフィルカスト等)、タンパク分解  
 酵素阻害薬 (ガベキサート、ナファモストット、アプロチニン等)、アセチルコ  
 リンエステラーゼ阻害薬 (アリセプト等) 等が挙げられる。

#### 実施例

以下、調製例、実施例、処方例および試験例をあげて本発明を具体的に説明

するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

### 調製例 1

ベンズアルデヒド 10 mL のトルエン 200 mL 溶液に氷冷下、4-オクチルアニリン 22.5 mL とモレキュラーシーブス 4A 20 g を加えて、室温にて一晩攪拌した。反応液からモレキュラーシーブス 4A を濾去し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール 200 mL に溶解して、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 2.3 g を加えて室温にて 5 時間攪拌した。メタノールを留去後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出して、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮することによってベンジル (4-オクチルフェニル) アミン 29 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.85 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.27 - 1.30 (10H, m), 1.59 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.29 (2H, s), 6.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 - 7.38 (5H, m) .

### 調製例 2

4-メトキシベンズアルデヒド 1.0 g と 4-オクチルアニリン 1.4 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(4-メトキシフェニル) メチル] (4-オクチルフェニル) アミン 2.2 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.22 - 1.51 (10H, m), 1.54 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.48 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.79 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.9 Hz) .

### 調製例 3

4-ヒドロキシベンズアルデヒドと 4-オクチルアニリンを出発原料として、

調製例 1 と同様に反応処理することによって、〔(4-ヒドロキシメチルフェニル)メチル〕(4-オクチルフェニル)アミンを得た。

#### 調製例 4

- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 0.75 g と 4-オクチルアニリン 1.0 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、〔(4-ジメチルアミノフェニル)メチル〕(4-オクチルフェニル)アミン 1.1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.87 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.22-1.41 (10H, m), 1.53 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.48 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.92 (6H, s), 4.17 (2H, s), 6.58 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz).

#### 調製例 5

- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 10.0 g と 4-ブチルアニリン 10.0 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、(4-ブチルフェニル)〔(4-ジメチルアミノフェニル)メチル〕アミン 6.83 g を得た。融点 60-61°C

#### 調製例 6

- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 10.0 g と 4-メトキシアニリン 8.25 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、〔(4-ジメチルアミノフェニル)メチル〕(4-メトキシフェニル)アミン 5 g を得た。融点 92-94°C

#### 調製例 7

- 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 10 g と 4-エチルアニリン 8.12 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、〔(4-ジメチルアミノフェニル)メチル〕(4-エチルフェニル)アミン 10.7 g を得た。

融点 64-66°C

調製例 8

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 11 g と 4-プロピルアニリン 10 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(4-ジメチルアミノフェニル)メチル] (4-プロピルフェニル)アミン 17.6 gを得た。

融点 74-76°C

調製例 9

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 11 g と 4-イソプロピルアニリン 10 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(4-ジメチルアミノフェニル)メチル] (4-イソプロピルフェニル)アミン 13.6 gを得た。融点 71-73°C

調製例 10

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 11 g と 4-エトキシアニリン 10 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(4-ジメチルアミノフェニル)メチル] (4-エトキシフェニル)アミン 8.7 gを得た。

融点 98-99°C

調製例 11

4-イソプロピルベンズアルデヒド 1.5 g と 4-イソプロピルアニリン 1.4 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、(4-イソプロピルフェニル) [(4-イソプロピルフェニル)メチル]アミン 2.6 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.24 (6H, d, J = 7.3 Hz), 2.80 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.84 (1H, s), 4.25 (2H, s), 6.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz).

調製例 12

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 1.5 g と 3, 4-ジメチルアニリン 1.2 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (3, 4-ジメチルフェニル) アミン 1.4 g を得た。融点 73-75°C

### 5 調製例 13

N-(4-イソプロピルフェニル) アセタミド 1.8 g のジメチルホルムアミド 18 mL 溶液に氷冷下、60% 水素化ナトリウム 0.44 g を加えた後、さらにブチルプロマイド 1.4 mL を加え、一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出して、有機層を洗浄、乾燥後減圧下濃縮した。残渣に 4 N 塩酸 13 mL を加え、7 時間還流した。反応液に水を加えて中和後、酢酸エチルで抽出して、有機層を洗浄、乾燥後減圧下濃縮することによって、ブチル(4-イソプロピルフェニル)アミン 1.8 g を得た。

### 調製例 14

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 1.8 g と 3, 4-ジクロロアニリン 1.4 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、(3, 4-ジクロロフェニル) [ (4-イソプロピルフェニル) メチル] アミン 2.6 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.80 (1H, m), 3.84 (1H, s), 4.26 (2H, s), 6.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz).

### 調製例 15

2, 4-ジメトキシベンズアルデヒド 8.0 g と 4-イソプロピルアニリン 1.4 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[ (2, 4-ジメトキシフェニル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミン 11 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19 (6H, d, J = 7.3 Hz), 2.70-2.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.59-6.86 (4H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz).

## 5 調製例 1 6

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 1.5 g と 2,4-ジメチルアニリン 1.2 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(4-ジメチルアミノフェニル)メチル] (2,4-ジメチルフェニル)アミン 2.4 g を得た。融点 79-80°C

## 10 調製例 1 7

ピペロナール 4.5 g と 4-イソプロピルアニリン 4.0 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、(ベンゾ[d]1,3-ジオキソレン-5-イルメチル) (4-イソプロピルフェニル)アミン 6.1 g を得た。

## 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19 (6H, d, J = 7.3 Hz), 2.70-2.82 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.40-6.46 (2H, m), 6.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz).

## 20 調製例 1 8

2,4-ジメチルベンズアルデヒド 1.3 g と 4-イソプロピルアニリン 1.4 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(2,4-ジメチルフェニル)メチル] (4-イソプロピルフェニル)アミン 2.4 g を得た。

## 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20 (6H, d, J = 7.3 Hz), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.83 (1H, m), 3.84 (1H, s), 4.19 (2H, s), 6.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.

0.3 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.89-7.22 (5H, m).

#### 調製例 19

4-フルオロベンズアルデヒド 1.2 g と 4-イソプロピルアニリン 1.4 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(4-フルオロフェニル)メチル] (4-イソプロピルフェニル)アミン 2.2 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.80 (1H, m), 3.84 (1H, s), 4.26 (2H, s), 6.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.97-7.05 (4H, m), 7.30-7.35 (2H, m).

#### 10 調製例 20

4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド 1.7 g と 4-イソプロピルアニリン 1.4 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、(4-イソプロピルフェニル) [(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル] アミン 2.4 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.80 (1H, m), 3.84 (1H, s), 4.38 (2H, s), 6.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz).

#### 調製例 21

2,4-ジクロロベンズアルデヒド 1.8 g と 4-イソプロピルアニリン 1.4 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(2,4-ジクロロフェニル)メチル] (4-イソプロピルフェニル)アミン 2.7 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17 (6H, d, J=7.2 Hz), 2.79 (1H, m), 4.36 (2H, s), 6.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.14-7.19 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m).

## 調製例 2 2

4-メチルチオベンズアルデヒド 5. 0 g と 4-イソプロピルアニリン 4. 4 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、(4-イソプロピルフェニル) [(4-メチルチオフェニル) メチル] アミン 7. 1 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 19 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 47 (3H, s), 2. 80 (1H, m), 3. 87 (1H, s), 4. 36 (2H, s), 6. 57 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 04 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 23 (2H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 29 (2H, d, J = 8. 5 Hz).

## 調製例 2 3

ベンズアルデヒド 3. 4 g と 4-ブチルアニリン 5 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、ベンジル (4-ブチルフェニル) アミン 2. 7 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 90 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 26 - 1. 40 (2H, m), 1. 48 - 1. 59 (2H, m), 2. 49 (2H, t, J = 8. 1 Hz), 4. 29 (2H, s), 6. 56 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 6. 98 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 26 - 7. 38 (5H, m).

## 20 調製例 2 4

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 1. 5 g と 3, 4-ジクロロアニリン 1. 6 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、(3, 4-ジクロロフェニル) [(4-ジメチルアミノフェニル) メチル] アミン 1. 8 g を得た。融点 117°C

## 25 調製例 2 5

1H-インドール-3-アルデヒド 1. 5 g と 4-オクチルアニリン 2. 1 g を出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(1H-イ

ンドール-3-イル)メチル] (4-オクチルフェニル)アミン 1.8 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.20-1.40 (10H, m), 1.53-1.59 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.45 (2H, s), 6.64 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.02 (1H, s).

#### 調製例 2 6

4-ブロモベンズアルデヒド 1.9 g と 4-イソプロピルアニリン 1.4 g を  
10 出発原料として、調製例 1 と同様に反応処理することによって、[(4-ブロモフェニル)メチル] (4-イソプロピルフェニル)アミン 1.8 gを得た。

融点 30°C

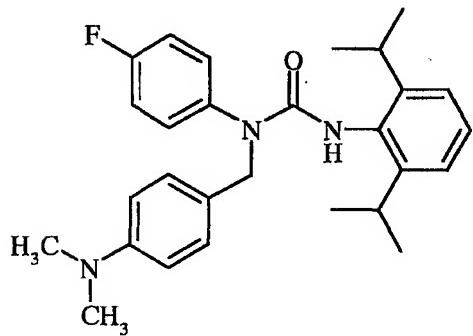
#### 調製例 2 7

1-エチルピラゾール-4-カルボン酸 2.34 g の 1,2-ジクロロエタ  
15 ン 50 mL 溶液に 塩化チオニル 1.83 mL およびジメチルホルムアミドを数滴  
加え、70°C にて 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に 塩化メチレン  
20 mL を加え、この溶液に氷冷下にて 4-イソプロピルアニリン 2.29 mL の 塩化メチレン (20 mL) 溶液を加えた。室温まで昇温し、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液を重曹水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩  
25 水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣にエーテルとヘキサンを加え、析出する固形物を濾取することにより 1-エチル-N-(4-イソプロピルフェニル)ピラゾール-4-カルボキサミド 3.76 gを得た (融点 1  
41.0°C)。この化合物 3.75 g に 1N-ボラン・テトラヒドロフランコン  
プレックス/テトラヒドロフラン溶液 29 mL を加え、4 時間加熱還流した。反  
応液を冷却後 1N-塩酸 60 mL を加え、室温にて一昼夜攪拌した。反応液を重  
曹水にあけ、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリ  
ウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで

精製し (1-エチルピラゾール-4-イルメチル) (4-イソプロピルフェニル) アミン 1. 95 g を得た。

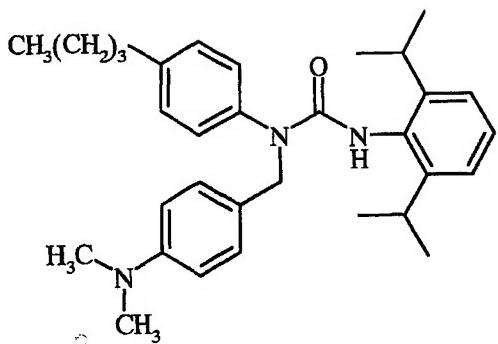
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.21 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.47 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.81 (1H, sept, J=6.9 Hz), 3.57-3.78 (1H, brs), 4.14 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.15 (2H, s), 6.62 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (1H, s), 7.47 (1H, s)

#### 実施例 1



10 [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (4-フルオロフェニル) アミン 0.52 g のベンゼン 5 mL 溶液に 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアート 0.46 mL を加え、室温にて 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶をイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒で再結晶を行うことにより、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル]-N-(4-フルオロフェニル) ウレア 0.38 g を得た。融点 124-125°C

#### 実施例 2

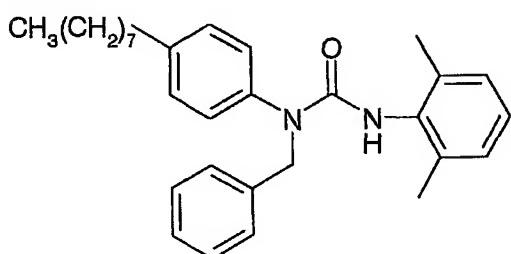


(4-ブチルフェニル) [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] アミン

0. 6 g のベンゼン 5 mL 溶液に、2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 46 mL を加えて、室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(4-ブチルフェニル)-N'-  
5 - (2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)  
- メチル] ウレア 0. 34 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 92 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 16 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 20-1. 50 (2H, m), 1. 52-1. 70 (2H, m), 2. 59 (2H, t, J = 7. 9 Hz), 2. 93 (6H, s), 3. 00-3. 20 (2H, m), 4. 79 (2H, s), 5. 41 (1H, s), 6. 65 (2H, d, J = 9. 2 Hz), 7. 00-7. 22 (9H, m).

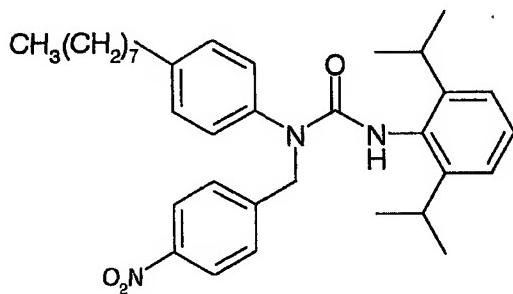
### 実施例 3



ベンジル (4-オクチルフェニル) アミン 1. 0 g と 2, 6-ジメチルフェニルイソシアナート 6. 4 mL を出発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、N-ベンジル-N'- (2, 6-ジメチルフェニル)-N-(4-オクチルフェニル) ウレア 0. 5 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.86 (3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.30 (10H, m), 1.56-1.61 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.58 (2H, t, J=7.9Hz), 4.90 (2H, s), 5.56 (1H, s), 7.01 (2H, s), 7.08 (5.2H, d, J=7.9Hz), 7.17 (2H, d, J=7.9Hz), 7.22-7.30 (6H, m).

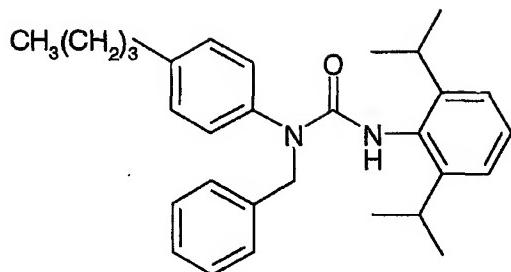
## 実施例4



[ (4-ニトロフェニル) メチル] (4-オクチルフェニル) アミン 2.6 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.55 g を出発原料として実施例2と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [ (4-ニトロフェニル) メチル] - N - (4-オクチルフェニル) ウレア 0.27 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.87 (3H, t, J=7.2Hz), 1.17 (12H, d, J=6.6Hz), 1.25-1.30 (10H, m), 1.68 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.9Hz), 3.08 (2H, m), 4.98 (2H, s), 5.56 (1H, s), 7.09-7.13 (4H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.50 (2H, d, J=8.6Hz), 8.15 (2H, d, J=8.6Hz).

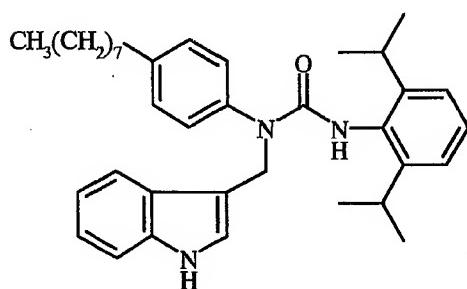
## 実施例5



ベンジル（4-ブチルフェニル）アミン 1. 0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 7 g を出発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、N-ベンジル-N-（4-ブチルフェニル）-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア 0. 51 g を得た。

5   <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 91 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 16 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 27-1. 40 (2H, m), 1. 52-1. 63 (2H, m), 2. 60 (2H, t, J = 7. 9 Hz), 3. 10 (2H, m), 4. 90 (2H, s), 5. 48 (1H, s), 7. 06-7. 30 (12H, m).

#### 10 実施例 6

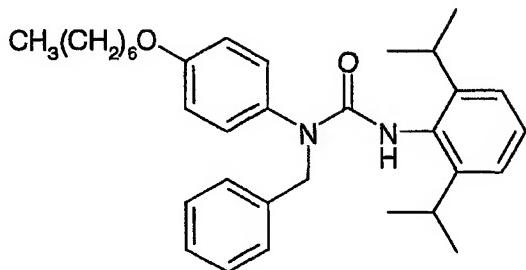


〔(1H-インドール-3-イル)メチル〕(4-オクチルフェニル)アミン 0. 61 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 41 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N'-〔(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-〔(1H-インドール-3-イル)メチル〕-N-(4-オクチルフェニル)ウレア 0. 12 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 87 (3H, t, J = 6. 8 Hz), 1. 14 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 22-1. 41 (10H, m), 1. 5

5 - 1. 60 (2 H, m), 2. 56 (2 H, m), 3. 09 (2 H, m), 5. 09 (2 H, s), 6. 90 - 7. 40 (12 H, m).

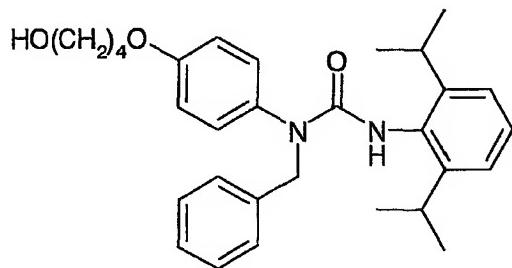
#### 実施例 7



ベンジル (4-ヘプチルオキシフェニル) アミン 2. 1 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 61 g を出発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、N-ベンジル-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-ヘプチルオキシフェニル) ウレア 1. 4 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 88 (3 H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 17 (12 H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 20 - 1. 46 (8 H, m), 1. 69 - 1. 81 (2 H, m), 3. 04 - 3. 14 (2 H, m), 3. 94 (2 H, t, J = 6. 6 Hz), 4. 86 (2 H, s), 5. 47 (1 H, s), 6. 86 (2 H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 03 - 7. 30 (10 H, m).

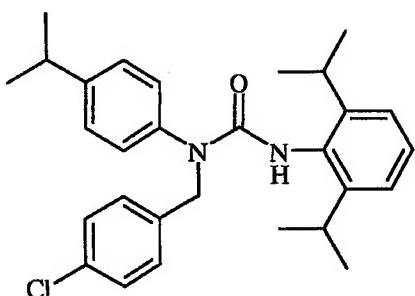
#### 実施例 8



ベンジル [4-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル] アミン 1. 67 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 37 g を出発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、4-[4-[1-ベンジル-3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイド]フェノキシ]ブタノール 0. 68 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (12H, d, J=6.6Hz), 1.55 (1H, brs), 1.61-1.71 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.94 (2H, t, J=6.6Hz), 4.86 (2H, s), 5.48 (1H, s), 6.84 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18-7.30 (10H, m).

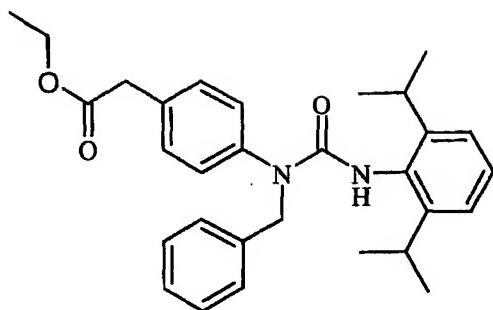
## 実施例9



[ (4-クロロフェニル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミン 1. 0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0.9 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N-[ (4-クロロフェニル) メチル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア 0.9 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.17 (12H, d, J=7.3Hz), 1.24 (6H, d, J=6.6Hz), 2.83-2.99 (1H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 4.84 (2H, s), 5.49 (1H, s), 7.07-7.12 (4H, m), 7.21-7.28 (7H, m).

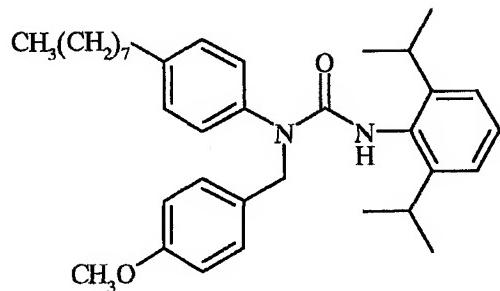
## 実施例 10



2 - (4 - ベンジルアミノフェニル) 酢酸エチル 5 . 0 g と 2 , 6 - ジイソブロピルフェニルイソシアナート 5 . 7 g を出発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、2 - {4 - [1 - ベンジル - 3 - (2 , 6 - ジイソブロピルフェニル) ウレイド] フェニル} 酢酸エチル 1 . 39 g を得た。

5  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1 . 16 (12 H, d,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$ ) , 1 . 21 (3 H, t,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$ ) , 3 . 03 - 3 . 14 (2 H, m) , 3 . 60 (2 H, s) , 4 . 14 (2 H, q,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$ ) , 4 . 90 (2 H, s) , 5 . 49 (1 H, s) , 7 . 09 - 7 . 38 (12 H, m) .

### 実施例 11

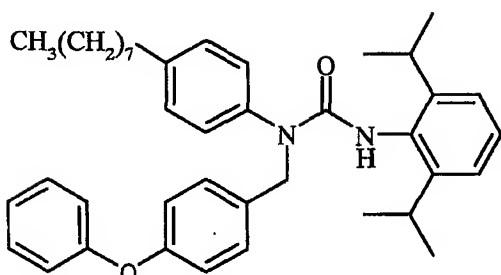


10 [ (4 - メトキシフェニル) メチル] (4 - オクチルフェニル) アミン 2 . 2 g と 2 , 6 - ジイソブロピルフェニルイソシアナート 1 . 2 g を出発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、 $\text{N}' - (2 , 6 - \text{ジイソブロピルフェニル}) - \text{N} - [ (4 - \text{メトキシフェニル}) \text{メチル}] - \text{N} - (4 - \text{オクチルフェニル})$  ウレア 1 . 5 g を得た。

15  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0 . 87 (3 H, t,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$ ) , 1 . 16 (12 H, d,  $J = 6 . 6 \text{ Hz}$ ) , 1 . 22 - 1 . 41 (10 H, m) , 1 . 53 (2 H, t,  $J = 7 . 9 \text{ Hz}$ ) , 2 . 56 (2 H, t,  $J = 7 . 9 \text{ Hz}$ ) ,

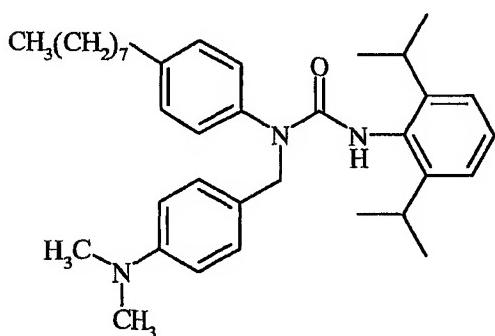
3. 09 (2 H, m), 3. 78 (3 H, s), 4. 82 (2 H, s), 5. 43 (1 H, s), 7. 05 (2 H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 07 - 7. 22 (9 H, m).

### 実施例 1 2



- 5 (4-オクチルフェニル) [(4-フェノキシフェニル) メチル] アミン 1.  
5.3 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0.88 g を出発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-オクチルフェニル)-N-[ (4-フェノキシフェニル) メチル] ウレア 0.55 g を得た。
- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0. 86 (3 H, t, J = 6. 6 Hz), 1. 16 (12 H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 20 - 1. 30 (10 H, m), 1. 49 - 1. 59 (2 H, m), 2. 60 (2 H, t, J = 8. 8 Hz), 3. 01 - 3. 16 (2 H, m), 4. 87 (2 H, s), 5. 47 (1 H, s), 7. 09 - 7. 35 (16 H, m).

### 実施例 1 3

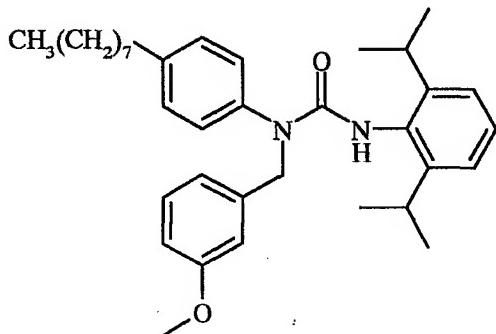


[(4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (4-オクチルフェニル) アミン 1. 1 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0.71 g を出発原

料として実施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] - N - (4-オクチルフェニル) ウレア 0.23 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.85 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.1  
 5 6 (12H, d, J=6.6 Hz), 1.22-1.41 (10H, m), 1.  
 58 (2H, t, J=7.9 Hz), 2.58 (2H, t, J=8.0 Hz),  
 2.93 (6H, s), 3.09 (2H, m), 4.77 (2H, s), 5.4  
 2 (1H, s), 6.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05-7.22  
 (9H, m).

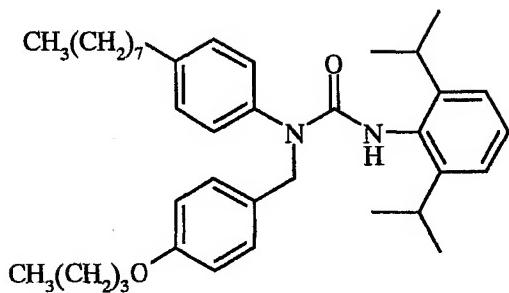
#### 10 実施例 14



(3-メトキシフェニルメチル) (4-オクチルフェニル) アミン 1.5 g と  
 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.12 g を出発原料として実  
 施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル)  
 ) - N - (3-メトキシフェニルメチル) - N - (4-オクチルフェニル) ウレ  
 ア 0.46 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.86 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.1  
 6 (12H, d, J=6.6 Hz), 1.20-1.29 (10H, m), 1.  
 49-1.59 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=8.6 Hz), 3.0  
 2-3.18 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.  
 48 (1H, s), 6.60-6.85 (2H, m), 6.93 (1H, s),  
 7.09-7.38 (8H, m).

## 実施例 15

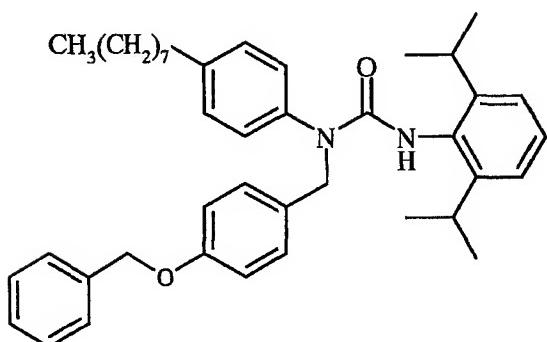


(4-ブトキシフェニルメチル) (4-オクチルフェニル) アミン 1. 65

g と 2 , 6 -ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 05 g を出発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、N - (4-ブトキシフェニルメチル)  
5 - N' - (2 , 6 -ジイソプロピルフェニル) - N - (4-オクチルフェニル) ウレア 0. 92 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 86 (3H, t, J = 6. 6 Hz), 0. 97 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 15 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 20 - 1. 30 (10H, m), 1. 42 - 1. 69 (4H, m), 1. 79 - 1. 81 (2H, m), 2. 59 (2H, t, J = 7. 9 Hz), 3. 01 - 3. 16 (2H, m), 3. 94 (2H, t, J = 6. 0 Hz), 4. 82 (2H, s), 5. 41 (1H, s), 6. 77 (2H, dd, J = 2. 6, 9. 2 Hz), 7. 34 - 7. 23 (9H, m).

## 実施例 16

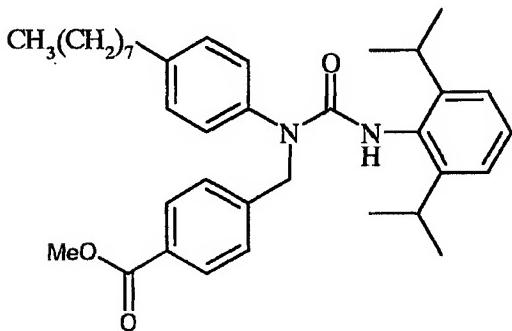


15 (4-ベンジルオキシフェニルメチル) (4-オクチルフェニル) アミン 5.  
4.5 g と 2 , 6 -ジイソプロピルフェニルイソシアナート 3. 14 g を出発原料

として実施例 2 と同様に反応処理することで、N - (4 - ベンジルオキシフェニルメチル) - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - N - (4 - オクチルフェニル) ウレア 0. 56 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 86 (3H, t, J = 6. 6 Hz), 1. 1  
5 6 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 20 - 1. 30 (10H, m), 1.  
56 - 1. 62 (2H, m), 2. 59 (2H, t, J = 7. 9 Hz), 3. 0  
1 - 3. 16 (2H, m), 4. 82 (2H, s), 5. 04 (2H, s), 5.  
41 (1H, s), 6. 89 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 00 - 7. 5  
0 (14H, m).

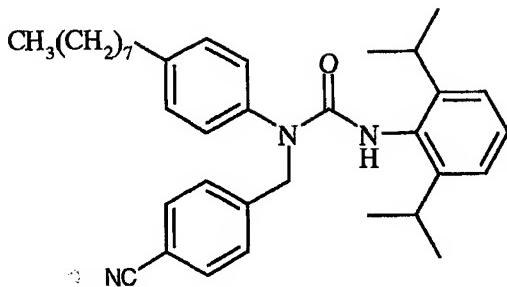
#### 10 実施例 17



4 - [ (4 - オクチルフェニル) アミノメチル] 安息香酸メチル 2. 65 g  
と 2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 68 g を出発原料として  
実施例 2 と同様に反応処理することで、4 - { [3 - (2, 6 - ジイソプロピル  
フェニル) - 1 - (4 - オクチルフェニル) ウレイド] メチル } 安息香酸メチル  
15 0. 29 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 86 (3H, t, J = 6. 6 Hz), 1. 1  
7 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 20 - 1. 29 (10H, m), 1.  
56 - 1. 61 (2H, m), 2. 59 (2H, t, J = 7. 9 Hz), 3. 0  
1 - 3. 16 (2H, m), 3. 91 (3H, s), 4. 94 (2H, s), 5.  
20 51 (1H, s), 7. 06 - 7. 25 (7H, m), 7. 39 (2H, d, J  
= 7. 9 Hz), 7. 96 (2H, d, J = 7. 9 Hz).

## 実施例 18

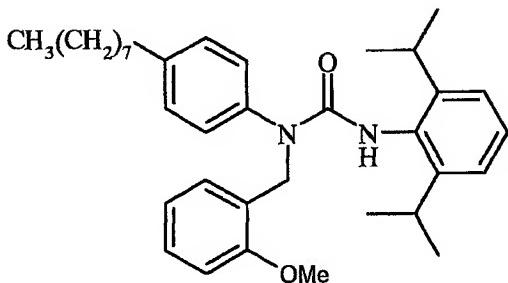


(4-シアノフェニルメチル) (4-オクチルフェニル) アミン 3. 65 g

と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 2. 55 g を出発原料として  
実施例 2 と同様に反応処理することで、N-(4-シアノフェニルメチル)-N  
5' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-オクチルフェニル) ウレ  
ア 0. 49 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 87 (3H, t, J = 6. 6 Hz), 1. 1  
6 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 20-1. 30 (10H, m), 1.  
51-1. 63 (2H, m), 2. 61 (2H, t, J = 7. 9 Hz), 2. 9  
10 8-3. 14 (2H, m), 4. 93 (2H, s), 5. 56 (1H, s), 7.  
07-7. 25 (7H, m), 7. 44 (2H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 5  
8 (2H, d, J = 7. 9 Hz)

## 実施例 19



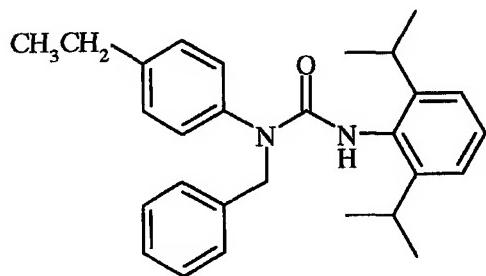
(2-メトキシフェニルメチル) (4-オクチルフェニル) アミン 1. 4 g と

15 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 96 g を出発原料として実  
施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル)  
-N-(2-メトキシフェニルメチル)-N-(4-オクチルフェニル) ウレ

ア1. 36 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.17 (12H, d, J=6.6 Hz), 1.20-1.25 (10H, m), 1.54-1.67 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.9 Hz), 3.05 5-3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.91 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.08-7.23 (8H, m), 7.43 (1H, d d, J=1.3, 7.2 Hz).

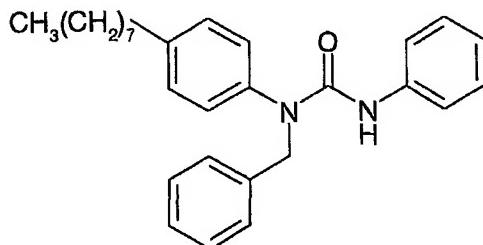
#### 実施例20



10 ベンジル(4-エチルフェニル)アミン1.77 gと2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート1.96 gを出発原料として実施例2と同様に反応処理することで、N-ベンジル-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-エチルフェニル)ウレア1.49 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16-1.27 (15H, m), 2.60 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.02-3.15 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.48 (1H, s), 7.07-7.33 (12H, m).

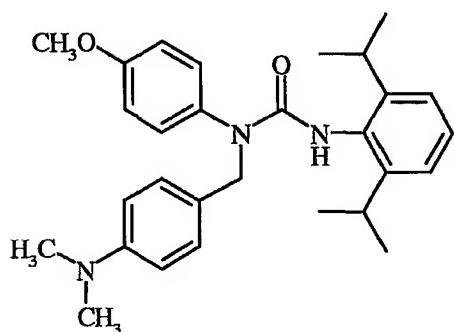
#### 実施例21



ベンジル(4-オクチルフェニル)アミン2.0 gとフェニルイソシアナート

0. 91 mL を出発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、N-ベンジル-N-(4-オクチルフェニル)-N'-フェニルウレア 1. 9 g を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0. 88 (3H, t,  $J = 7. 2\text{ Hz}$ ), 1. 28 – 1. 32 (10H, m), 1. 60 (2H, m), 2. 60 (2H, t,  $J = 7. 9\text{ Hz}$ ), 4. 90 (2H, s), 6. 22 (1H, s), 6. 95 – 7. 31 (14H, m).

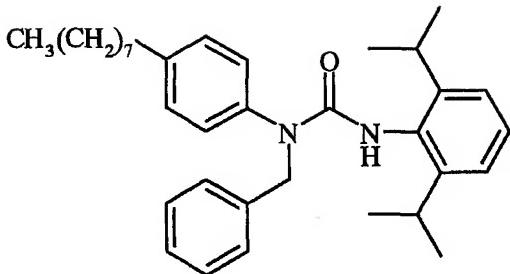
実施例 2 2



[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] ] (4-メトキシフェニル) アミン  
 0.54 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0.46 mL を出  
 発原料として実施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソブ  
 ロピルフェニル) - N - [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] - N - (4  
 -メトキシフェニル) ウレア 0.69 g を得た。

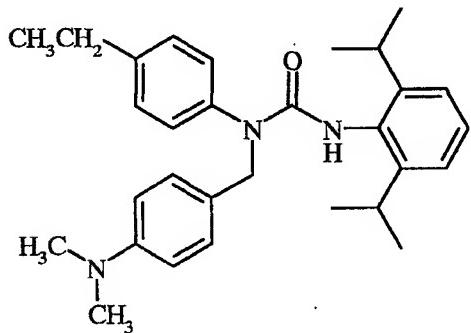
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (12H, d, J = 6.6 Hz), 2.93 (6H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.40 (1H, s), 6.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.80-7.30 (9H, m).

実施例 2 3



ベンジル（4-オクチルフェニル）アミンと2，6-ジイソプロピルフェニルイソシアートを出発原料として実施例2と同様に反応処理することで、N-ベンジル-N'-(2，6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-オクチルフェニル)ウレアを得る。

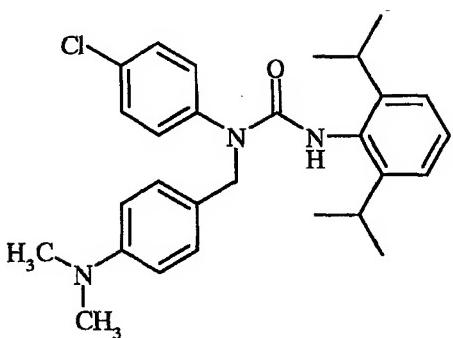
#### 5 実施例24



[(4-ジメチルアミノフェニル)メチル] (4-エチルフェニル)アミン0.70 gと2，6-ジイソプロピルフェニルイソシアート0.68 gを出発原料として、実施例2と同様に反応処理することで、N'-(2，6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-(4-エチルフェニル)ウレア0.72 gを得た。

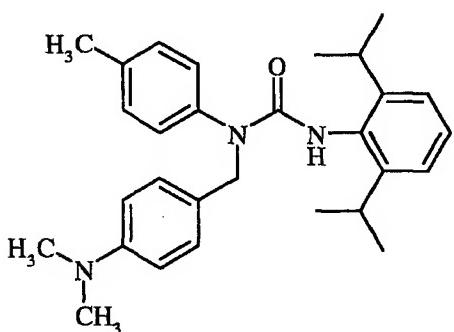
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (12H, d, J = 6.6 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.64 (2H, q, J = 7.9 Hz), 2.93 (6H, s), 3.09 (2H, m), 4.78 (2H, s), 5.42 (1H, s), 6.66 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.86-7.22 (9H, m).

#### 実施例25



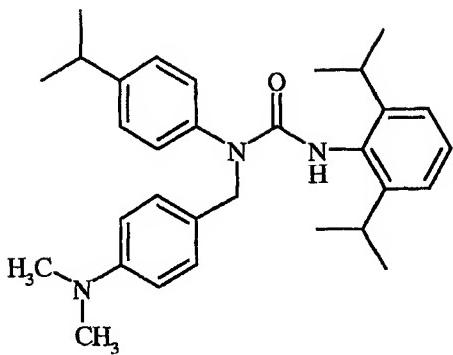
(4-クロロフェニル) [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] アミン 0 .  
 70 g と 2 , 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0 . 64 mL を出発原  
 料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、N - (4-クロロフェニル)  
 - N' - (2 , 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [ (4-ジメチルアミノフ  
 ェニル) メチル] ウレア 0 . 48 g を得た。融点 151-152°C

5 実施例 2 6



[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (4-メチルフェニル) アミン 0 .  
 70 g と 2 , 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0 . 69 mL を出発原  
 料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、N' - (2 , 6-ジイソプロ  
 10 ピルフェニル) - N - [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] - N - (4-  
 メチルフェニル) ウレア 0 . 41 g を得た。融点 124-125°C

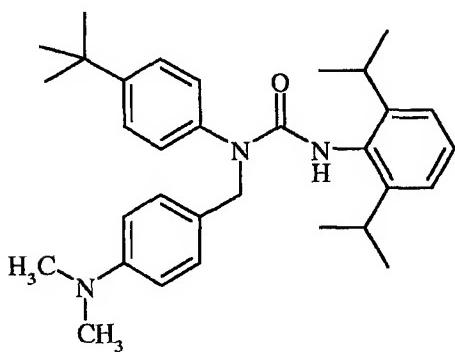
実施例 2 7



[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミン 0.80 g と 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0.72 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 0.62 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (12H, d, J = 6.6 Hz), 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.94 (6H, s), 3.04-3.14 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 4.79 (2H, s), 5.42 (1H, s), 6.66 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07-7.210 3 (9H, m).

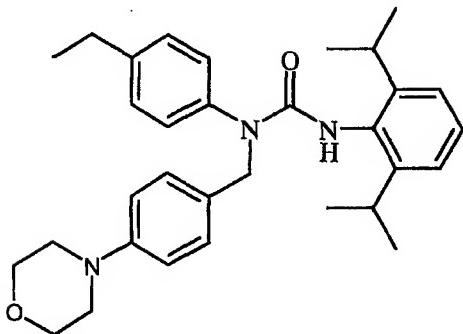
#### 実施例 28



(4-tert-butylphenyl) [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] アミン 0.7 g と 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0.59 mL を出発原料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、N-(4-tert-butylphenyl)-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (

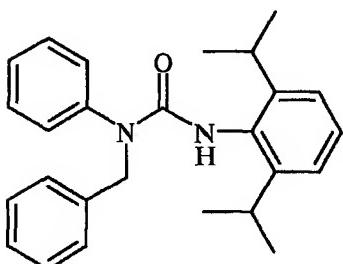
4-ジメチルアミノフェニル) メチル] ウレア 0. 29 g を得た。融点 154  
- 155 °C

## 実施例 29



(4-エチルフェニル) (4-モルホリノフェニルメチル) アミン 0. 63 g  
5 と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 46 mL を出発原料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-エチルフェニル)-N-(4-モルホリノフェニルメチル) ウレア 0. 45 g を得た。融点 159 - 161 °C

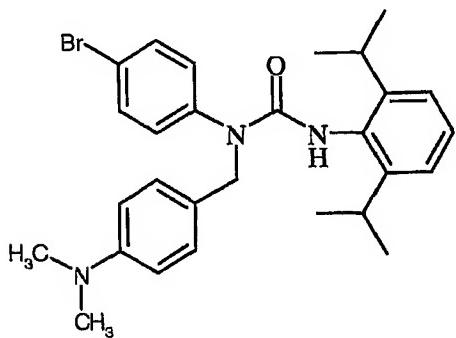
## 実施例 30



10 ベンジルフェニルアミン 1. 3 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 7 mL を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N-ベンジル-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-フェニルウレア 1. 8 g を得た。

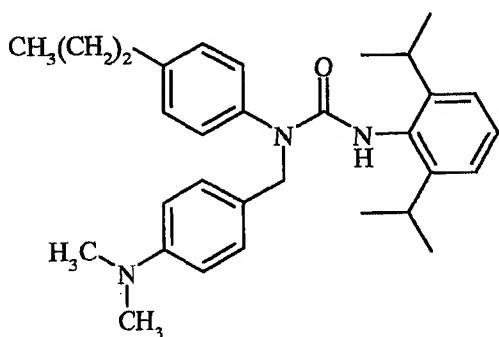
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 17 (12H, d, J = 7. 2 Hz), 3. 02 - 3. 18 (2H, m), 4. 92 (2H, s), 5. 45 (1H, s), 7. 09 - 7. 42 (13H, m).

## 実施例 31



(4-ブロモフェニル) [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] アミン 0.  
80 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 62 mL を出発原  
料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、N- (4-ブロモフェニル)  
-N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N- [ (4-ジメチルアミノフ  
5 ェニル) メチル] ウレア 0. 71 g を得た。融点 165-166°C

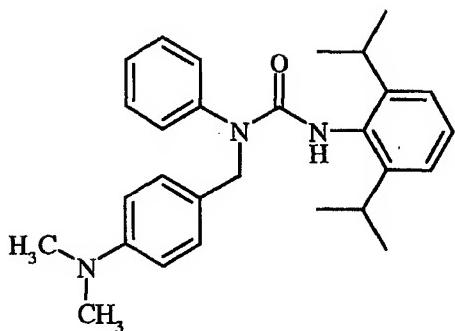
### 実施例 32



[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (4-プロピルフェニル) アミ  
ン 0. 80 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 72 g を出  
発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソ  
10 プロピルフェニル) -N- [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] -N- (4-  
プロピルフェニル) ウレア 0. 51 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 92 (3H, t, J = 7. 9 Hz), 1. 1  
6 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 58-1. 67 (2H, m), 2. 5  
7 (2H, t, J = 8. 0 Hz), 2. 93 (6H, s), 3. 04-3. 14  
15 (2H, m), 4. 78 (2H, s), 5. 42 (1H, s), 6. 66 (2H,  
d, J = 8. 6 Hz), 6. 86-7. 22 (9H, m).

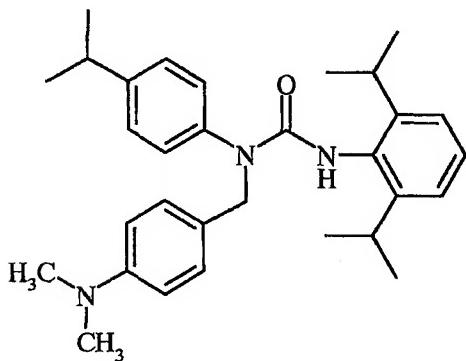
### 実施例 3 3



[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] フェニルアミン 0.70 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0.74 mL を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル]-N-フェニルウレア 0.46 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15 (12H, d, J=7.2 Hz), 2.93 (6H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 4.81 (2H, s), 5.40 (1H, s), 6.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08-7.20 (7H, m), 7.30-7.76 (3H, m).

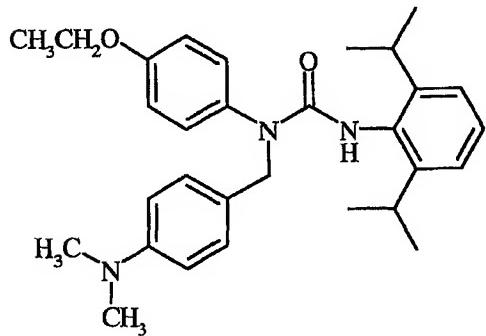
実施例 3 4



N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 6.7 g の酢酸エチル溶液 50 mL に、フマル酸 1.6 g のメタノール溶液 30 mL を加えて得られた結晶を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で再結晶を行うことにより、N'

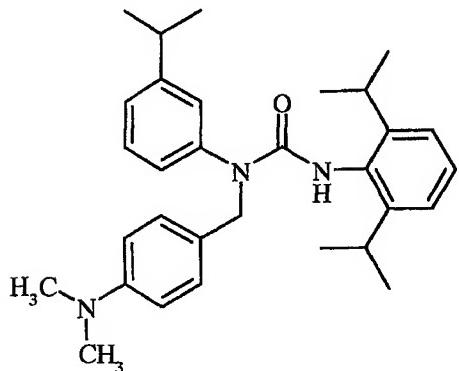
-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 9/10 フマル酸塩2.  
5 gを得た。融点 203-206°C

## 実施例35



- 5 [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (4-エトキシフェニル) アミン  
1. 0 gと2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート0. 89 gを出発原  
料として、実施例2と同様に反応処理することで、N'- (2, 6-ジイソプロ  
ピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル]-N-(4-  
エトキシフェニル) ウレア0. 93 gを得た。
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 16 (12 H, d, J = 6. 6 Hz), 1.  
40 (3 H, t, J = 8. 0 Hz), 2. 93 (6 H, s), 3. 03-3. 1  
8 (2 H, m), 4. 02 (2 H, q, J = 6. 5 Hz), 4. 75 (2 H, s  
) , 5. 40 (1 H, s), 6. 66 (2 H, d, J = 9. 2 Hz), 6. 86  
(2 H, d, J = 9. 2 Hz), 7. 03-7. 20 (7 H, m) .

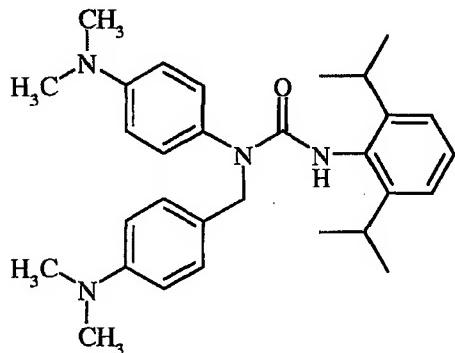
## 15 実施例36



[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (3-イソプロピルフェニル) アミン 1. 0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 83 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] - N - (3-イソプロピルフェニル) ウレア 0. 40 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 16 (6 H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 17 (12 H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 81 - 2. 89 (1 H, m), 2. 92 (6 H, s), 3. 00 - 3. 30 (2 H, m), 4. 80 (2 H, s), 5. 40 (1 H, s), 6. 65 (2 H, d, J = 9. 3 Hz), 6. 96 - 7. 31 (9 H, m).

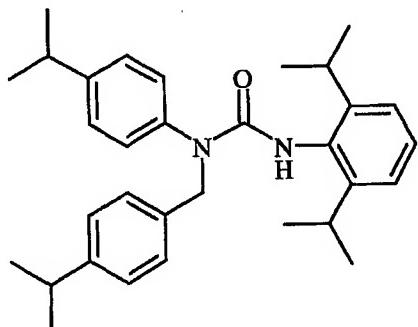
### 実施例 37



(4-ジメチルアミノフェニル) [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] アミン 1. 05 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 03 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-ジメチルアミノフェニル) - N - [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] ウレア 0. 815 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 16 (12 H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 93 (6 H, s), 2. 94 (6 H, s), 3. 01 - 3. 19 (2 H, m), 4. 75 (2 H, s), 5. 48 (1 H, s), 6. 65 (4 H, d, J = 8. 3 Hz), 6. 98 (2 H, dd, J = 2. 0, 6. 6 Hz), 7. 14 - 7. 21 (5 H, m).

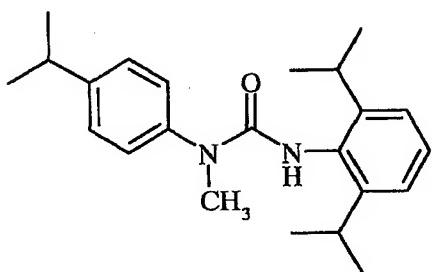
## 実施例 3 8



(4-イソプロピルフェニル) [ (4-イソプロピルフェニル) メチル] アミン 1. 0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 99 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) - N - [ (4-イソプロピルフェニル) メチル] ウレア 0. 37 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 16 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 23 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 25 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 89 (2H, m), 3. 10 (2H, m), 4. 86 (2H, s), 5. 48 (1H, s), 7. 08 - 7. 25 (11H, m).

## 実施例 3 9

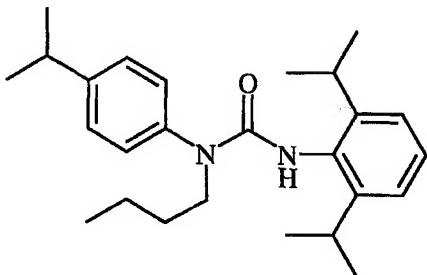


(4-イソプロピルフェニル) メチルアミン 1. 13 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 2. 15 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) - N - メチルウレア 0. 57 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 16 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 27 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 87 - 3. 01 (1H, m), 3. 0

4 - 3. 27 (2 H, m), 3. 32 (3 H, s), 5. 51 (1 H, s), 7. 10 (2 H, d, J = 7. 3 Hz), 7. 18 (1 H, d, J = 6. 6 Hz), 7. 33 (4 H, s).

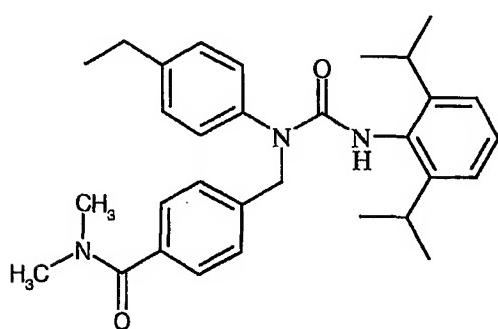
#### 実施例 4 0



5 ブチル (4-イソプロピルフェニル) アミン 1. 8 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 2. 7 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N-ブチル-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 1. 3 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 91 (3 H, t, J = 7. 2 Hz), 1. 16 (12 H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 27 (6 H, d, J = 7. 2 Hz), 1. 30 - 1. 60 (4 H, m), 2. 87 - 3. 01 (1 H, m), 3. 04 - 3. 27 (2 H, m), 3. 72 (2 H, t, J = 7. 3 Hz), 5. 38 (1 H, s), 7. 05 (2 H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 19 - 7. 35 (7 H, m).

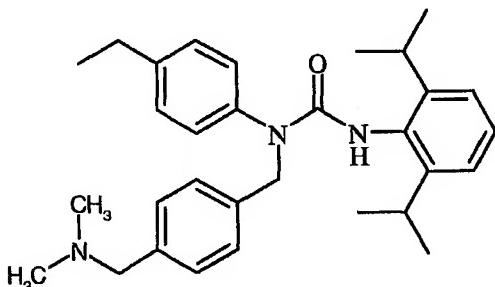
#### 15 実施例 4 1



N, N-ジメチル-4-[[(4-エチルフェニル)アミノメチル]ベンズアミド 0. 6 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 46 mL を

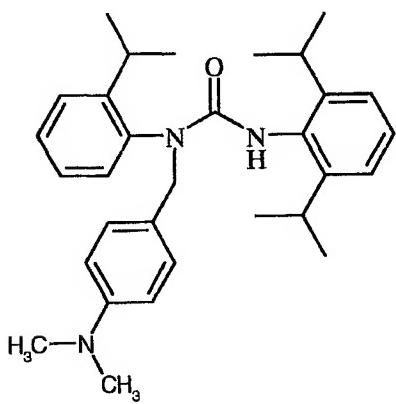
出発原料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、4-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1-(4-エチルフェニル)ウレイドメチル]-N,N-ジメチルベンズアミド 0.34 g を得た。融点 170-172°C

#### 実施例 4 2



5 { [4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]メチル} (4-エチルフェニル)  
アミン 0.51 g と 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0.42  
mL を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理し、シュウ酸を加え、酢酸エ  
チルで再結晶することで、N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N-{  
[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]メチル}-N-(4-エチルフェニ  
ル)ウレア 1 シュウ酸塩 0.21 g を得た。融点 145-146°C

#### 実施例 4 3

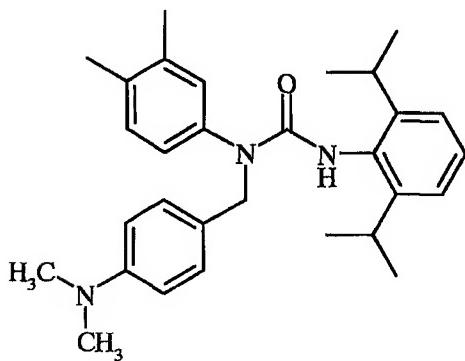


[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル] (2-イソプロピルフェニル)ア  
ミン 1.6 g と 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.7 g を出発  
原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N'-(2,6-ジイソブ  
15 ロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-(2-

-イソプロピルフェニル) ウレア 0.24 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15 (12H, d, J=6.6 Hz), 1.22 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.29 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.93 (6H, s), 3.09-3.14 (2H, m), 3.33-3.49 5 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=14 Hz), 5.30 (1H, s), 5.49 (1H, d, J=14 Hz), 6.62 (2H, dd, J=2.0, 6.6 Hz), 6.77 (1H, dd, J=1.3, 6.6 Hz), 7.08-7.44 (8H, m).

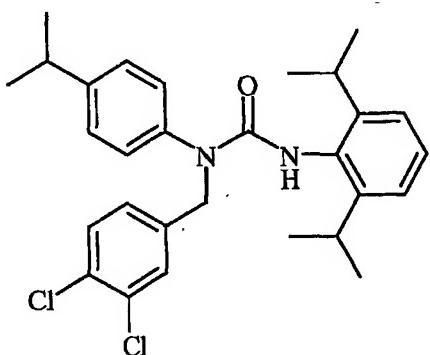
#### 実施例 4 4



10 [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (3, 4-ジメチルフェニル) アミン 1.4 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.5 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N-[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] -N-(3, 4-ジメチルフェニル) ウレア 0.77 g を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (12H, d, J=6.6 Hz), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.93 (6H, s), 3.05-3.20 (2H, m), 4.78 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.6, 8.0 Hz), 6.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.08-7.20 (6H, 20 m)

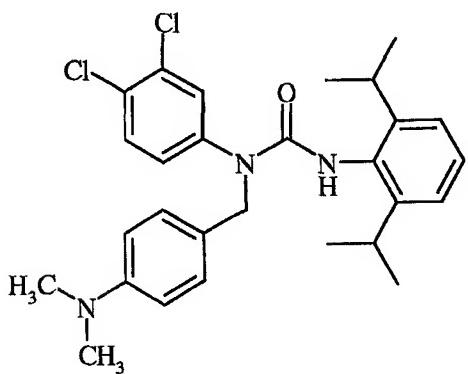
#### 実施例 4 5



[ (3, 4-ジクロロフェニル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミン 2. 5 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 2. 7 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N-(3, 4-ジクロロフェニルメチル)-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 1. 2 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 19 (12H, d, J = 7. 4 Hz), 1. 24 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 92 (1H, m), 3. 08 (2H, m), 4. 83 (2H, s), 5. 51 (1H, s), 7. 09-7. 29 (8H, m), 7. 35 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 47 (1H, d, J = 2. 0 Hz).

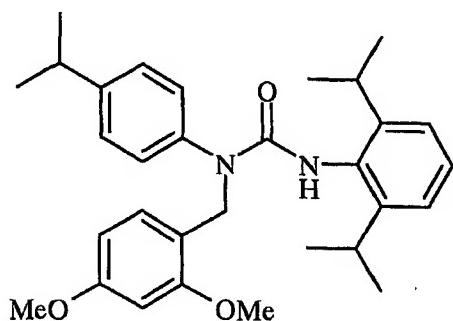
#### 実施例 4 6



(3, 4-ジクロロフェニル) [4-(ジメチルアミノフェニル) メチル] アミン 1. 8 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 6 g を出発原料として実施例 1 と同様に反応処理することで、N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[4-(ジメチルア

ミノフェニル) メチル] ウレア 0.82 g を得た。融点 119-121°C

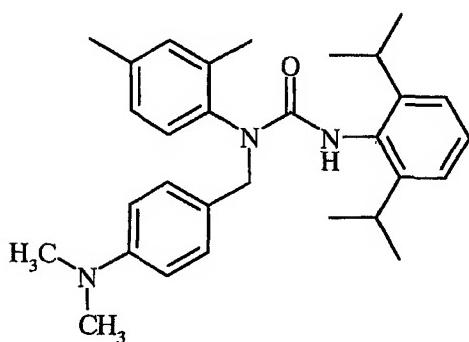
#### 実施例 4 7



[ (2, 4-ジメトキシフェニル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミン 1.0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.2 g を出発  
5 原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソブロピルフェニル) - N - [ (2, 4-ジメトキシフェニル) メチル] - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア 1.6 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (12H, d, J = 7.4 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.81-2.91 (1H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.90 (2H, s), 5.50 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08-7.34 (8H, m).

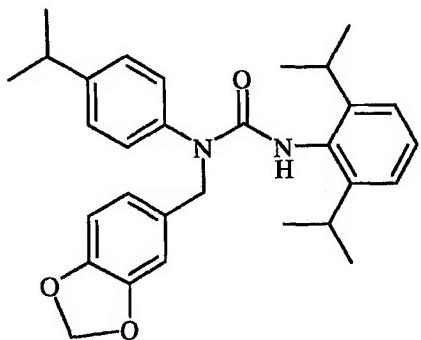
#### 実施例 4 8



15 [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (2, 4-ジメチルフェニル) アミン 1.0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.2 g を出発

原料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソブロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル]-N-(2, 4-ジメチルフェニル) ウレア 0.78 g を得た。融点 100 °C

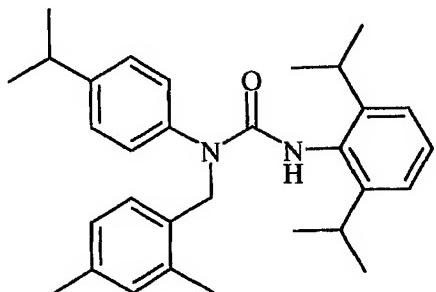
#### 実施例 4 9



5 (ベンゾ[d]1,3-ジオキソレン-5-イルメチル) (4-イソプロピルフェニル) アミンと 2, 6-ジイソブロピルフェニルイソシアナート 1. 2 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N-(ベンゾ[d]1,3-ジオキソレン-5-イルメチル)-N'-(2, 6-ジイソブロピルフェニル)-N-(4-イソブロピルフェニル) ウレア 1. 0 g を得た。

10  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 18 (12 H, d,  $J = 7. 4 \text{ Hz}$ ) , 1. 24 (6 H, d,  $J = 6. 6 \text{ Hz}$ ) , 2. 81 - 2. 99 (1 H, m) , 3. 03 - 3. 17 (2 H, m) , 4. 79 (2 H, s) , 5. 46 (1 H, s) , 5. 94 (2 H, s) , 6. 68 (2 H, d,  $J = 1. 3 \text{ Hz}$ ) , 6. 91 (1 H, s) , 7. 09 - 7. 25 (7 H, m) .

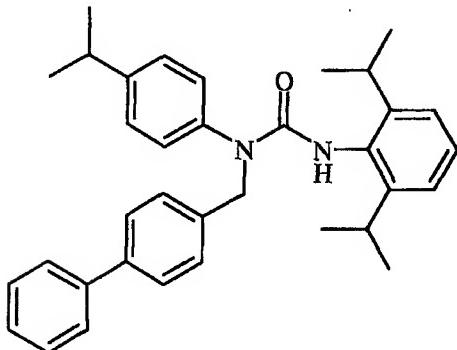
#### 15 実施例 5 0



[ (2, 4-ジメチルフェニル) メチル] (4-イソブロピルフェニル) アミ

ン 2. 2 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 2. 7 g を出発原料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (2, 4-ジメチルフェニル) メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 0. 56 g を得た。融点 100 °C

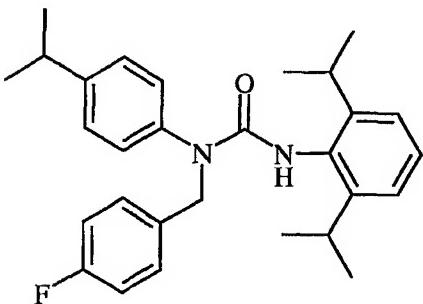
## 5 実施例 5 1



(4-ビフェニルイルメチル) (4-イソプロピルフェニル) アミン 1. 0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 88 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N-(4-ビフェニルイルメチル)-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 0. 88 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 18 (12H, d, J = 6. 6 Hz), 1. 24 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 91 (1H, m), 3. 11 (2H, m), 4. 93 (2H, s), 5. 51 (1H, s), 7. 10-7. 62 (16H, m).

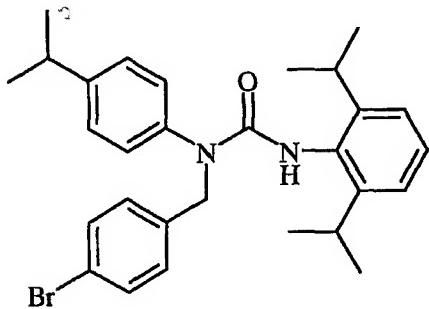
## 15 実施例 5 2



[ (4-フルオロフェニル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミン 2.

2 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 2. 2 g を出発原料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 0. 82 g を得た。融点 80 °C

### 5 実施例 5 3

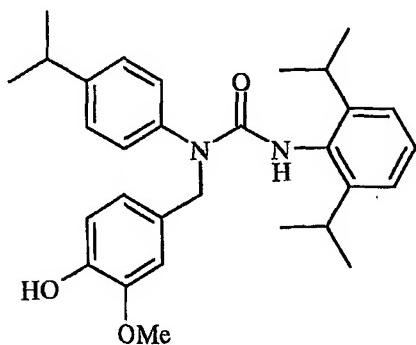


[ (4-ブロモフェニル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミン 2. 7 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 2. 1 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N-[ (4-ブロモフェニル) メチル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 1. 2 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 16 (12H, d, J = 7. 3 Hz), 1. 24 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 85-2. 95 (1H, m), 3. 00-3. 15 (2H, m), 4. 82 (2H, s), 5. 48 (1H, s), 7. 05-7. 13 (4H, m), 7. 18-7. 30 (5H, m), 7. 35-7. 45 (2H, m).

15

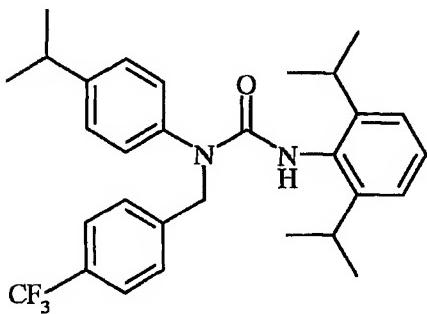
### 実施例 5 4



(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルメチル) (4-イソプロピルフェニル) アミン 7. 0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 5. 5 mL を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 0. 65 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 16 (12H, d, J = 7. 2 Hz), 1. 23 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 86-3. 00 (1H, m), 3. 03-3. 31 (2H, m), 3. 82 (3H, s), 4. 78 (2H, s), 5. 41 (1H, s), 6. 55-6. 68 (1H, m), 6. 70-6. 80 (1H, m), 7. 01-7. 26 (8H, m).

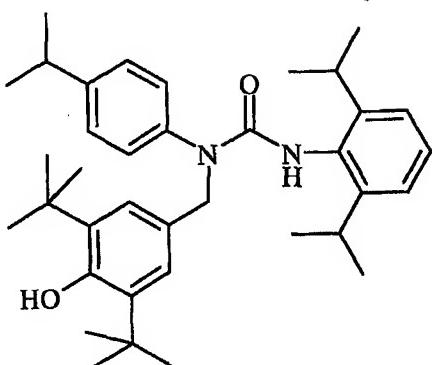
#### 実施例 5 5



(4-イソプロピルフェニル) [ (4-トリフルオロメチルフェニル) メチル] アミン 2. 4 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 2. 1 g を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-N-[ (4-トリフルオロメチルフェニル) メチル] ウレア 1. 4 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 17 (12H, d, J = 6. 4 Hz), 1. 24 (6H, d, J = 6. 5 Hz), 2. 89-2. 98 (1H, m), 3. 05-3. 18 (2H, m), 4. 94 (2H, s), 5. 52 (1H, s), 7. 05-7. 30 (7H, m), 7. 45 (2H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 55 (2H, d, J = 7. 9 Hz).

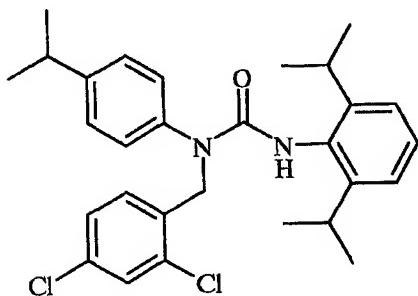
#### 実施例 5 6



(3, 5-ジ-*t*er*t*-ブチル4-ヒドロキシフェニルメチル) (4-イソプロピルフェニル) アミン 2.0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアート 1.8 mL を出発原料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、  
N-(3, 5-ジ-*t*er*t*-ブチル4-ヒドロキシフェニルメチル)-N'-  
5 (2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 0.82 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15 (12H, d, J = 7.3 Hz), 1.23 (6H, d, J = 7.3 Hz), 1.38 (18H, s), 2.85-2.98 (1H, m), 3.00-3.16 (2H, m), 4.80 (2H, s),  
10 5.11 (1H, s), 5.44 (1H, s), 6.99-7.26 (9H, m)).

#### 実施例 5 7

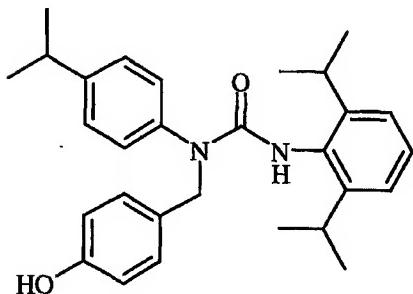


[ (2, 4-ジクロロフェニル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミン 2.7 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアート 2.1 g を出発原  
15 料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N-[ (2, 4-ジクロロフェニル) メチル]-N'- (2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イ

ソプロピルフェニル) ウレア 0.43 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.17 (12H, d, J=6.6 Hz), 1.23 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.85-3.00 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.58 (1H, s), 7.5 1.0-7.31 (9H, m), 7.50 (1H, d, J=7.9 Hz).

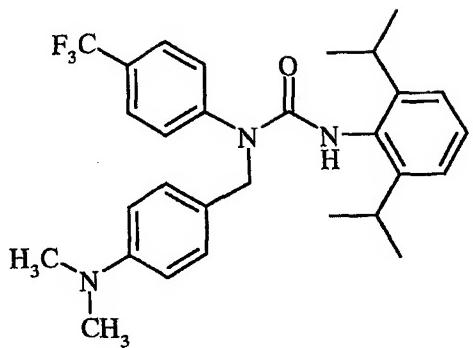
#### 実施例 5 8



N - [ (4-ベンジルオキシフェニル) メチル] - N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア 5.23 g と 10 % Pd-C 0.6 g と ギ酸アンモニウム 3.1 g のメタノール溶液を室温で 5 時間攪拌した。反応系から Pd-C を濾去し、濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [ (4-ヒドロキシフェニル) メチル] - N - (4-イソプロピルフェニル) ウレア 0.78 g を得た。

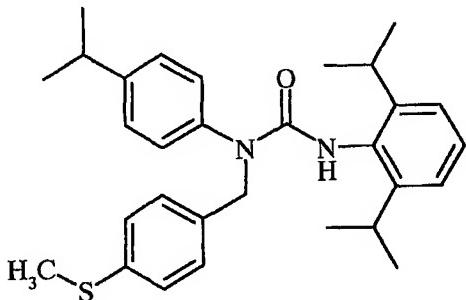
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15 (12H, d, J=7.3 Hz), 1.24 (6H, d, J=7.3 Hz), 2.85-2.93 (1H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 4.79 (2H, s), 5.46 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.64 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05-7.30 (9H, m) .

#### 実施例 5 9



[ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] (4-トリフルオロメチルフェニル) アミン 1. 0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 8 3 g を出発原料として、実施例 1 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - [ (4-ジメチルアミノフェニル) メチル] - N - (4-トリフルオロメチルフェニル) ウレア 0. 23 g を得た。融点 1 5 29 - 130 °C

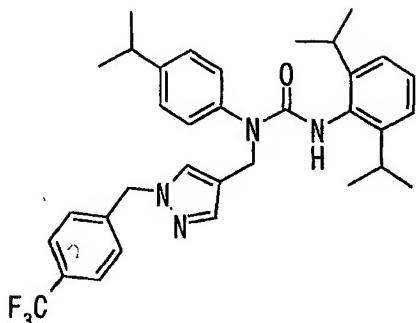
#### 実施例 6 0



(4-イソプロピルフェニル) [ (4-メチルチオフェニル) メチル] アミン 2. 0 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 2. 1 g を出発原 10 料として、実施例 2 と同様に反応処理することで、N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N - (4-イソプロピルフェニル) - N - [ (4-メチルチオフェニル) メチル] ウレア 2. 9 g を得た。

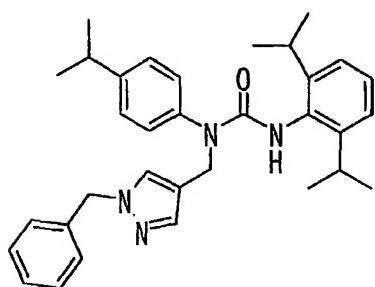
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 16 (12H, d, J = 7. 3 Hz), 1. 23 (6H, d, J = 7. 3 Hz), 2. 48 (3H, s), 2. 80 - 2. 9 15 8 (1H, m), 3. 01 - 3. 15 (2H, m), 4. 84 (2H, s), 5. 46 (1H, s), 7. 08 - 7. 26 (11H, m).

## 実施例 6 1



(4-イソプロピルフェニル){[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)  
ピラゾール-4-イル]メチル}アミン 1. 17 g のトルエン 20 mL 溶液に、2,  
5 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1 mL を加え、室温にて一晩攪拌し  
た。反応溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、  
シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた結晶をイソプロピル  
エーテルと酢酸エチルの混合溶媒で再結晶し、N'- (2, 6-ジイソプロピル  
フェニル) -N- (4-イソプロピルフェニル) -N-{[1-(4-トリフルオ  
10 ルメチルベンジル) ピラゾール-4-イル]メチル}ウレア 1. 23 g を得た。融  
点 134-135 °C

## 実施例 6 2

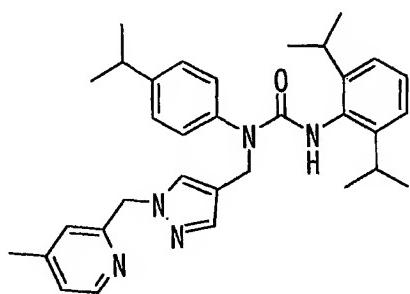


[ (1-ベンジルピラゾール-4-イル) メチル] (4-イソプロピルフェ  
ニル) アミン 0. 17 g の 5 mL トルエン溶液に 2, 6-ジイソプロピルフェニ  
ルイソシアナート 0. 12 mL を加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液を飽和  
食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲル  
カラムクロマトグラフィーで精製し、N- [ (1-ベンジルピラゾール-4-イ  
15 タル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミンを得た。

ル) メチル] - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - N - (イソプロピルフェニル) ウレア 0. 24 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 12 (12H, d, J = 6. 8 Hz), 1. 25 (6H, d, J = 6. 9 Hz), 2. 88 - 3. 06 (3H, m), 4. 65 7 (2H, s), 5. 25 (2H, s), 5. 39 (1H, s), 7. 08 - 7. 31 (12H, m), 7. 41 - 7. 43 (2H, m)

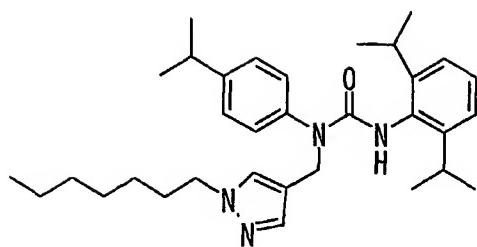
### 実施例 6 3



(4 - イソプロピルフェニル) ( {1 - [ (4 - メチル - 2 - ピリジル) メチル] ピラゾール - 4 - イル} メチル) アミン 0. 42 g と 2, 6 - ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 42 mL を出発原料として実施例 6 2 と同様に反応処理した。更に得られた油状化合物を 4 N 塩酸 - 酢酸エチルで塩酸塩とし、N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - N - (4 - イソプロピルフェニル) - N - ( {1 - [ (4 - メチル - 2 - ピリジル) メチル] ピラゾール - 4 - イル} メチル) ウレア塩酸塩 0. 33 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 08 (12H, d, J = 6. 9 Hz), 1. 20 (6H, d, J = 6. 9 Hz), 2. 51 (3H, s), 2. 85 - 2. 94 (1H, m), 3. 02 - 3. 11 (2H, m), 4. 67 (2H, s), 5. 72 (2H, s), 7. 07 - 7. 09 (3H, m), 7. 16 - 7. 19 (3H, m), 7. 27 - 7. 30 (3H, m), 7. 42 (1H, s), 7. 77 (1H, d, J = 5. 6 Hz), 7. 83 (1H, s), 8. 74 (1H, d, J = 5. 9 Hz)

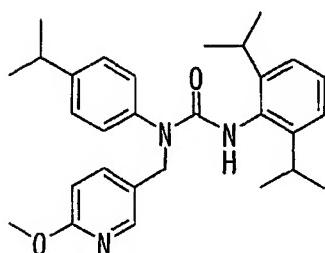
### 実施例 6 4



[ (1-ヘプチルピラゾール-4-イル) メチル] (4-イソプロピルフェニル) アミン 1. 1 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 13 mL を出発原料として実施例 6 2 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (1-ヘプチルピラゾール-4-イル) メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 1. 35 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0. 88 (3H, t,  $J = 6. 7 \text{ Hz}$ ) , 1. 15 (12H, d,  $J = 6. 6 \text{ Hz}$ ) , 1. 24 - 1. 28 (14H, m) , 1. 77 - 1. 78 (2H, m) , 2. 88 - 2. 98 (1H, m) , 3. 00 - 3. 09 (2H, m) , 4. 04 (2H, t,  $J = 7. 1 \text{ Hz}$ ) , 4. 67 (2H, s) , 5. 42 (1H, s) , 7. 09 - 7. 21 (5H, m) , 7. 27 (2H, d,  $J = 8. 2 \text{ Hz}$ ) , 7. 35 (1H, s) , 7. 43 (1H, s)

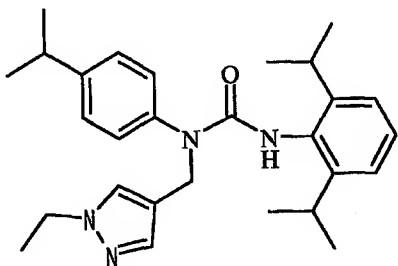
#### 実施例 6 5



15 (4-イソプロピルフェニル) [ (2-メトキシ-5-ピリジル) メチル] アミン 0. 50 g と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0. 63 mL を出発原料として実施例 6 2 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-N-[ (2-メトキシ-5-ピリジル) メチル] ウレア 0. 57 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (12H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.87-2.96 (1H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.81 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.06-7.15 (2H, m), 7.22-7.27 (3H, m), 7.73-7.88 (1H, m), 7.88 (1H, s)

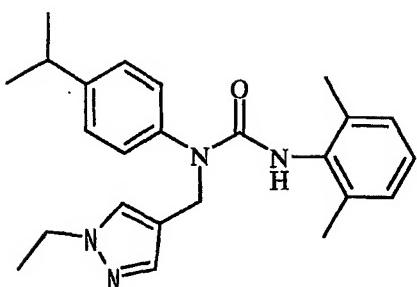
## 実施例 6 6



(1-エチルピラゾール-4-イルメチル) (4-イソプロピルフェニル)  
アミン 365 mg と 2,6-ジイソプロピルイソシアナート 305 mg を出発原  
料として実施例 2 と同様に反応処理することで、N'-(2,6-ジイソプロピ  
ルフェニル)-N-(1-エチルピラゾール-4-イルメチル)-N-(4-イ  
ソプロピルフェニル)ウレア 530 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.14 (12H, d, J = 6.9 Hz), 1.26 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.3 Hz),  
2.94 (1H, sept, J = 6.9 Hz), 3.04 (2H, sept, J = 6.9 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.66 (2H, s  
) , 5.41 (1H, s), 7.09-7.29 (7H, m), 7.34 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.48 (1H, s)

## 実施例 6 7

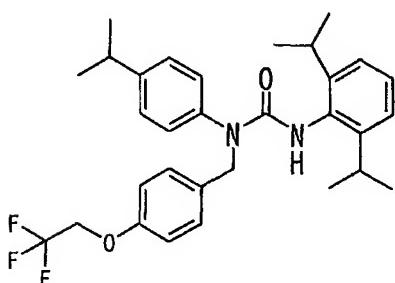


(1-エチルピラゾール-4-イルメチル) (4-イソプロピルフェニル)

アミン 365 mg と 2, 6-ジメチルイソシアナート 221 mg を出発原料として実施例 1 と同様に反応処理することで、N'-(2, 6-ジメチルフェニル)  
5 -N-(1-エチルピラゾール-4-イルメチル)-N-(4-イソプロピルフェニル) ウレア 510 mg を得た。融点 107. 6 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 26 (6 H, d, J = 6. 9 Hz), 1.  
45 (3 H, t, J = 7. 3 Hz), 2. 18 (6 H, s), 2. 93 (1 H,  
s e p t, J = 6. 9 Hz), 4. 13 (2 H, q, J = 7. 3 Hz), 4. 6  
10 9 (2 H, s), 5. 49 (1 H, s), 7. 01 (3 H, s), 7. 15 (2  
H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 27 (2 H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 34  
(1 H, s), 7. 44 (1 H, s)

#### 実施例 68



15 (4-イソプロピルフェニル){(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル}アミン 1. 12 g のトルエン 15 mL 溶液に、2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1. 1 mL を加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた結晶をイソプロピルエー

テルで再結晶し、N'—(2, 6-ジイソプロピルフェニル)—N—(4-イソプロピルフェニル)—N—{(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル}ウレア0.54gを得た。融点138°C

#### 製剤例1

5 以下の成分を含有する錠剤を常法により製造した。

成分	錠剤あたり
実施例1の化合物	10mg
ラクトース	125mg
コーンスターク	75mg
10 タルク	4mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
全重量	215mg

#### 製剤例2

以下の成分を含有するカプセルを常法により製造した。

成分	カプセルあたり
実施例1の化合物	10mg
ラクトース	165mg
コーンスターク	20mg
タルク	5mg
20 カプセル1個分重量	200mg

#### 製剤例3

以下の成分を含有する軟膏剤を常法により製造した。

成分	用量
実施例1の化合物	0.2g
25 白色ワセリン	97.8g
流動パラフィン	2g
全重量	100g

## 製剤例 4

以下の成分を含有する注射剤を常法により製造した。

成分	用量
実施例 1 の化合物	0. 2 g
5 塩化ナトリウム	0. 9 g
注射用蒸留水	適量
全重量	100 g

## 製剤例 5

以下の成分を含有する点眼剤を常法により製造した。

10 成分	
実施例 1 の化合物	0. 1 g
塩化ナトリウム	0. 3 g
滅菌精製水	適量
全重量	100 g

15 一般式（1）の化合物の優れた薬理効果は、以下に示す一連の試験によって証明される。

## 試験例 1 : C 5 a 受容体結合試験

C 5 a と試験化合物の C 5 a 受容体結合阻害作用は C 5 a 受容体を発現したヒト細胞株 U-937 (human histiocytic lymphoma line) と [<sup>125</sup>I] -ヒト C 5 a (アマシャムファルマシアバイオテク) をマルチスクリーン (MILLIPORE) 中で反応させる受容体結合試験により評価した。まず、U-937 細胞を 1 mM dibutyryl cyclic AMP (d cAMP, シグマ) で 2 日間刺激して C 5 a 受容体を発現させ (d cAMP-U-937 細胞) 、Binding buffer [50 mM HEPES, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0. 5% bovine serum albumin (BSA, シグマ), 0. 02% NaN<sub>3</sub> (pH 7. 2)] に懸濁後、-80°C に保存した。結合試験は、実施直前に融解した 50 μ

Lのd cAMP-U-937細胞懸濁液、25μLのBinding Bufferもしくは試験化合物溶液、および25μLの[<sup>125</sup>I]-C5a溶液（終濃度200pM）をマルチスクリーンの各ウエルに添加して開始した。非特異的結合算出のためには試験化合物溶液に換えて非標識C5a（終濃度20nM）を添  
5 加した。4°Cにおいて2時間、インキュベートした後、吸引ろ過および300μLのBinding bufferの添加を4回繰り返すことにより、非結合分を除去した。マルチスクリーンを乾燥させた後、フィルター上の放射活性を、ガ  
ンマカウンターを用いて測定した。試験化合物のC5a結合阻害率（%阻害）の  
算出は、試験化合物未添加時におけるカウント値をTotal、非標識C5aを  
10 添加した時のカウント値をNon、試験化合物添加時のカウント値をTestと  
して以下の式によりおこなった。

$$\% \text{阻害} = 100 - [(Test - Non) / (Total - Non)] \times 100$$

さらに、[<sup>125</sup>I]-ヒトC5aの結合を50%阻害する試験化合物の濃度（  
IC<sub>50</sub> 値）を2点補間法により算出した。この評価系において、実施例34の  
15 化合物のIC<sub>50</sub> 値は100nmol/Lであった。

#### 試験例2：C5a刺激好中球の細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度増加に対する作用

ヒト末梢静脈血からLympholyte-poly(Cedarslane)を用いて好中球画分を分取し、1%Fetal bovine serum (FBS)を添加したHank's Balanced Salt Solution (HBSS, GIBCO BRL)に懸濁した。次に、好中球画分(5×10<sup>6</sup>個/mL)に終濃度5μMのFura 2-AM(同仁化学研究所)を添加し、37°Cにおいて40分間インキュベートした。遠心分離によって細胞を洗浄後、1×10<sup>6</sup>個/mLの濃度に懸濁した。細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の測定は蛍光分光光度計(CAF-110、日本分光)を使用し、340nmと380nmで励起した際の500nmにおける蛍光強度(前者をEx340値、後者をEx380値とした)の比(Ex340値/Ex380値)から算出した。初めに、測定の5分前に攪拌子の入ったキュベットに450μLの好中球懸濁液(1×10<sup>6</sup>個/mL

L) を分注し、37°Cに加温した。続いて、37°Cに設定したCAF-110にセットして測定を開始後、直ちに、50μLの試験化合物溶液を添加した。約45秒後に5μLの組換え型ヒトC5a(終濃度100pmol/L)を添加し、約1分間、測定を継続した。続いて、終濃度0.2%Triton X-100を添加して、細胞を溶解させ、その時のEx340値であるsb2値およびEx340値/Ex380値であるRmax値を測定した。次に、終濃度3mmol/LのEGTAを添加して、その時のEx340値であるsf2値およびEx340/Ex380値であるRmin値を測定した。これらの測定結果から以下の式により細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を算出した。

$$\text{細胞内Ca}^{2+}\text{濃度} = \frac{(\text{Ex340値}/\text{Ex380値}) - \text{Rmin値}}{\text{Rmax値} - (\text{Ex340値}/\text{Ex380値})} \times 224 \times (\text{sf2}/\text{sb2})$$

試験化合物によるC5a刺激好中球における細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度増加の阻害率(%阻害)の算出は、試験化合物未添加時においてC5aにより誘導される細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度増加のピーク値をMax、試験化合物未添加、かつ、C5a未刺激時における細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度のピーク値をMin、試験化合物添加時においてC5aにより誘導される細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度増加のピーク値をTestとして以下の式によりおこなった。

$$\% \text{阻害} = 100 - [ ( \text{Test} - \text{Min} ) / ( \text{Max} - \text{Min} ) ] \times 100$$

さらに、C5a刺激好中球における細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度増加を50%阻害する試験化合物の濃度(IC<sub>50</sub>値)を2点補間法により算出した。

実施例34の化合物のIC<sub>50</sub>値は5nmol/Lであった。また、10μmol/Lの実施例34の化合物を添加しても細胞内Ca<sup>2+</sup>の増加を誘導することなく、アゴニスト作用は認められなかった。

### 試験例3：C5a刺激好中球の活性酸素種産生に対する作用

ヒト末梢静脈血からLymphocyte-poly(Cedarrlane)を用いて好中球画分を分取し、1%のFetal bovine serum(FBS)および1mmol/Lのルミノール(和光純薬工業)を添加したHan

k's Balanced Salt Solution (HBSS, G I B C O B R L) に懸濁した。活性酸素種の測定は 96 ウェルプレート対応のルミノーメータ (MicroLumat、ベルトールド) を使用した。すなわち、 $1 \times 10^5$  個/ $150 \mu\text{L}$  の好中球懸濁液および  $25 \mu\text{L}$  の試験化合物溶液をウェルに添加し、 $37^\circ\text{C}$  に設定した MicroLumat にセットし、約 5 分間放置した。  
5 続いて、 $25 \mu\text{L}$  の C5a (終濃度  $3 \text{ nmol/L}$ ) を添加した後、ルミノールと活性酸素種の反応により生じる発光を 15 分間、経時的に測定した。試験化合物による C5a 刺激好中球における活性酸素種産生の阻害率 (%阻害) の算出は、試験化合物未添加時において C5a により誘導される活性酸素種産生のピーク値を Max、試験化合物未添加、かつ、C5a 未刺激時における活性酸素種産生のピーク値を Min、試験化合物添加時において C5a により誘導される活性酸素種産生のピーク値を Test として以下の式により算出した。

$$\% \text{阻害} = 100 - [(Test - Min) / (Max - Min)] \times 100$$

さらに、C5a 刺激好中球における活性酸素種産生を 50 % 阻害する試験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を 2 点補間法により算出した。  
15 実施例 3 4 の化合物の IC<sub>50</sub> 値は  $10 \text{ nmol/L}$  であった。

#### 試験例 4 : C5a 刺激好中球の遊走能に対する作用

ヒト末梢静脈血から Lymphocyte-poly (Cedarlane) を用いて好中球画分を分取し、0.1% Bovine serum album in (BSA) を添加した RPMI 1640 培地 (GIBCO BRL) に懸濁した。次に、この好中球画分 ( $5 \times 10^6$  個/mL) に終濃度  $5 \mu\text{M}$  の Calcine-AM (フナコシ) を添加し、 $37^\circ\text{C}$  において 30 分間インキュベートした。遠心分離によって細胞を洗浄後、 $1 \times 10^6$  個/mL の濃度に懸濁した。遊走の評価は好中球をケモタキセル (ボアサイズ  $3 \mu\text{m}$ 、クラボウ) 内に添加し、  
25 ケモタキセル外へ遊出した好中球を測定することにより実施した。初めに、24 ウェルプレートに  $100 \text{ pmol/L}$  の C5a 溶液を  $500 \mu\text{L}$  / ウェル添加した後、ケモタキセルをウェルにセットした。続いて、ケモタキセルの内側に好中

球懸濁液と試験化合物溶液を 200 μL ずつ添加した後、37 °C、5% CO<sub>2</sub> の条件下で 90 分間インキュベートした。反応終了後、ケモタキセルをよく振ってはすし、細胞溶解液 (10% SDS、0.01 mol/L HCl) を 100 μL 添加した。各ウエルの蛍光強度を Cyto Fluor II で測定した (Ex 5 : 485、Em : 530)。試験化合物による C5a 刺激好中球の遊走の阻害率 (% 阻害) の算出は、試験化合物未添加時において C5a 刺激により遊走した好中球の蛍光強度を Max、試験化合物未添加、かつ、C5a 未刺激時に遊走した好中球の蛍光強度を Min、試験化合物添加時において C5a 刺激により遊走した好中球の蛍光強度を Test として以下の式により算出した。

$$10 \% \text{ 阻害} = 100 - [(Test - Min) / (Max - Min)] \times 100$$

さらに、C5a 刺激好中球の遊走を 50% 阻害する試験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を 2 点補間法により算出した。

実施例 34 の化合物 IC<sub>50</sub> 値は 100 nmol/L であった。

#### 試験例 5：カニクイザルにおける C5a 誘導好中球減少に対する作用

15 カニクイザルにヒト C5a を静脈内投与した時に一過性に生じる末梢血好中球の減少に対する試験化合物の作用を評価した。すなわち、カニクイザルに試験化合物を経口投与し、4 時間後にヒト C5a を投与した。ヒト C5a の投与 2 分前および 1 分後の末梢血好中球数を計数し、以下の式により末梢血好中球の減少率 (%) を算出した。

$$20 \text{ 減少率 (\%)} = 100 - [(ヒト C5a 投与 1 分後の末梢血好中球数) / (ヒト C5a 投与 2 分前の末梢好中球数)] \times 100$$

さらに、以下の式を用いて末梢血好中球減少の試験化合物による阻害率 (% 阻害) を算出した。

$$\% \text{ 阻害} = 100 - [(Test - Min) / (Max - Min)] \times 100$$

25 Test : 試験化合物とヒト C5a を投与したときの末梢血好中球の減少率

Min : 試験化合物の投与媒体とヒト C5a の投与媒体を投与したときの末梢血好中球の減少率

**M<sub>a</sub>x** : 試験化合物の投与媒体とヒト C5a を投与したときの末梢血好中球の減少率

この評価系において、実施例 5 3 の化合物は 30 mg/kg の用量で 74% 阻害を示した。

#### 5 試験例 6 : サル・コラーゲン関節炎に対する作用

カニクイザルの背部にウシ由来タイプ I I コラーゲン（コラーゲン技術研修会）をコンプリートフロイントアジュバント H 37 R v (和光純薬工業)とともに試験開始初日および 21 日目の 2 回皮内接種する。接種後 22 日目から 33 日まで試験化合物を経口投与する。四肢の足関節腫脹を 0 (変化無し) ~ 3 (5 指の浮腫) のスコアで観察する。それぞれのサルの関節腫脹スコアは四肢の合計スコアで表示する。

#### 試験例 7 : 毒性試験

単回投与毒性試験では、雌雄 SD 系ラット (3 匹/群) およびカニクイザル (1 匹/群) に被験化合物を投与して死亡例の有無、一般状態および体重を指標とし、単回投与における毒性を評価する。また、反復投与毒性試験では、雌雄の SD 系ラット (6 匹/群) および雌雄カニクイザル (2 匹/群) に被験化合物を 2 週間反復投与して、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量および剖検 (病理組織検査を含む) を指標とし、反復投与における被験化合物の毒性を評価する。

#### 20 試験例 8 : ラットにおけるバイオアベイラビリティーの評価

SD 系雌性ラット (1 群 5 匹) に被験化合物を静脈内投与および経口投与した後、経時的に採血し、高速液体クロマトグラフを用いて血漿中薬物濃度を測定する。次式によりバイオアベイラビリティー (B A) を算出する。

$$\frac{\text{経口投与時の AUC}}{\text{静脈内投与時の AUC}} \times \frac{\text{静脈内投与時の投与量}}{\text{経口投与時の投与量}} \times 100 (\%)$$

AUC : 血漿中濃度 - 時間曲線下面積

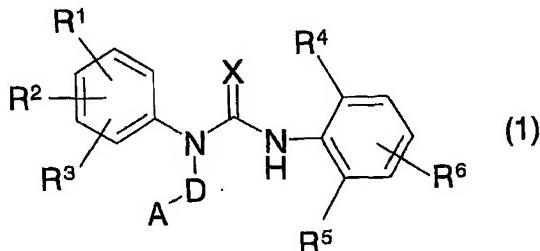
### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、C5a受容体拮抗作用を有しており、C5aが引き起こす炎症に起因する疾患あるいは症候群〔例えば、リウマチや全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病および虚血や外傷、火傷、外科侵襲等に起因する白血球活性化による重要臓器損傷症（例えば、肺炎、腎炎、肝炎、胰炎など）〕の治療・予防剤として有用である。さらに、C5a受容体を介して侵入する細菌やウイルスによる感染症の治療・予防剤として有用である。

本出願は、日本で出願された特願2000-243290を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいアルケニル、置換基を有してもよいアルキニル、ヒドロキシ、置換基を有してもよいアルコキシ、メルカプト、置換基を有してもよいアルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、ニトリル、アミノ、アルキルアミノ、環状アミノ、アルキルスルホニル、カルバモイル、アシルアミノ、スルファモイル、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールを示し、

Dは結合または置換基を有してもよいアルキレンを示し、

Aは置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールを示し、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は同一または異なっていてもよく、それ水素、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアルコキシ、ヒドロキシ、またはハロゲンを示し、

R<sup>6</sup>は水素、置換基を有してもよいアルキル、置換基を有してもよいアルコキシ、ヒドロキシ、またはハロゲンを示し、

Xは酸素原子または硫黄原子を示す。]で表される尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。

2. 一般式 (1) のDが置換基を有してもよいアルキレンを示し、Aが置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいヘテロアリールである、請求の範

図1に記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。

3. 一般式(1)のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>が同一または異なっていてもよく、それぞれ水素または炭素数2から4のアルキルである、請求の範囲1または2のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。

5 4. 一般式(1)のR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>が同一または異なっていてもよく、それぞれアルキル、アルコキシ、またはハロゲンである、請求の範囲1から3のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。

5. 尿素誘導体が、

N-ベンジル-N'-(2, 6-ジメチルフェニル)-N-(4-オクチルフェニル)ウレア、

N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-メトキシフェニル)メチル]-N-(4-オクチルフェニル)ウレア、

N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-(4-オクチルフェニル)ウレア、

15 N-(4-ブチルフェニル)-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]ウレア、

N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-(4-メトキシフェニル)ウレア、

20 N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-(4-エチルフェニル)ウレア、

N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-(4-プロピルフェニル)ウレア、

N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、

25 N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[ (4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-N-(4-エトキシフェニル)ウレア、

N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)

) -N- [(4-イソプロピルフェニル)メチル]ウレア、  
N-ブチル-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロ  
ピルフェニル)ウレア、  
N-(3, 4-ジクロロフェニルメチル)-N'-(2, 6-ジイソプロピルフ  
5 ェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、  
N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[(2, 4-ジメトキシフェ  
ニル)メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、  
N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[(4-ジメチルアミノフェ  
ニル)メチル]-N-(2, 4-ジメチルフェニル)ウレア、  
10 N-(ベンゾ[d]1, 3-ジオキソレン-5-イルメチル)-N'-(2, 6  
-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、  
N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[(2, 4-ジメチルフェニ  
ル)メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、  
N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[(4-フルオロフェニル)  
15 メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、  
N-[(4-クロロフェニル)メチル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェ  
ニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、  
N-[(4-ブロモフェニル)メチル]-N'-(2, 6-ジイソプロピルフェ  
ニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、  
20 N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル  
) -N-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]ウレア、  
N-[(2, 4-ジクロロフェニル)メチル]-N'-(2, 6-ジイソプロピ  
ルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、  
N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-[(4-ヒドロキシフェニル)  
25 メチル]-N-(4-イソプロピルフェニル)ウレア、  
N'-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル  
) -N-[(4-メチルチオフェニル)メチル]ウレア、

から選ばれる化合物である、請求の範囲 1 から 4 のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩。

6. 請求の範囲 1 から 5 のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩と製薬上許容される添加剤とを含有する医薬組成物。

5 7. 請求の範囲 1 から 5 のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩を有効成分とする C 5 a が関与する疾患の予防・治療薬。

8. C 5 a が関与する疾患が、自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症である、

10 請求の範囲 7 に記載の予防・治療薬。

9. 請求の範囲 1 から 5 のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容される塩を有効成分とする C 5 a 受容体拮抗剤。

10. C 5 a 受容体を介して侵入する細菌やウイルスによる感染症の予防・治療薬である、請求の範囲 9 に記載の C 5 a 受容体拮抗剤。

15 11. 自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤と併用して使用することを特徴とする、請求の範囲 9 に記載の C 5 a 受容体拮抗剤。

12. 請求の範囲 1 から 5 のいずれかに記載の尿素誘導体またはその製薬上許容  
20 される塩を有効成分とする、自己免疫疾患、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息等のアレルギー性疾患、粥状動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、乾癬、アルツハイマー病または虚血や外傷、火傷、重要臓器損傷症の予防・治療剤との併用剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/06902

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl' C07C275/28, 323/44, C07D209/14, 213/64, 231/12, 295/12, 317/58, 401/06, A61K31/17, 31/216, 31/235, 31/275, 31/36, 31/4045, 31/415, 31/44, 31/4439, 31/5375, A61P9/10, 11/00, 11/06, 17/02, 17/06, 25/28, 31/04, 31/12, 37/06, 37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07C275/28, 323/44, C07D209/14, 213/64, 231/12, 295/12, 317/58, 401/06, A61K31/17, 31/216, 31/235, 31/275, 31/36, 31/4045, 31/415, 31/44, 31/4439, 31/5375, A61P9/10, 11/00, 11/06, 17/02, 17/06, 25/28, 31/04, 31/12, 37/06, 37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 512570 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 November, 1992 (11.11.92), Claims; page 27, working example 5(8) & AU 9215282 A & CA 2068261 A & ZA 9203216 A & JP 5-140102 A & TW 200456 A & CN 1067886 A & DE 69205327 E & HU 72458 T	1-4, 6
A	JP 10-182648 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98), (Family: none)	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 November, 2001 (05.11.01)

Date of mailing of the international search report  
13 November, 2001 (13.11.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/06902

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. 1' C07C275/28, 323/44, C07D209/14, 213/64, 231/12, 295/12, 317/58, 401/06,  
 A61K31/17, 31/216, 31/235, 31/275, 31/36, 31/4045, 31/415, 31/44, 31/4439, 31/5375,  
 A61P9/10, 11/00, 11/06, 17/02, 17/06, 25/28, 31/04, 31/12, 37/06, 37/08

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. 1' C07C275/28, 323/44, C07D209/14, 213/64, 231/12, 295/12, 317/58, 401/06,  
 A61K31/17, 31/216, 31/235, 31/275, 31/36, 31/4045, 31/415, 31/44, 31/4439, 31/5375,  
 A61P9/10, 11/00, 11/06, 17/02, 17/06, 25/28, 31/04, 31/12, 37/06, 37/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 512570 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11. 11月. 1992 (11.11.92) 特許請求の範囲, 第27頁実施例5(8) &AU 9215282 A &CA 2068261 A &ZA 9203216 A &JP 5-140102 A &TW 200456 A &CN 1067886 A &DE 69205327 E &HU 72458 T	1-4, 6
A	JP 10-182648 A (武田薬品工業株式会社) 7. 7月. 1998 (07.07.98) (ファミリーなし)	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 05.11.01	国際調査報告の発送日 <b>13.11.01</b>
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 爾見 武志 電話番号 03-3581-1101 内線 3443